

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. med. M. Zygmunt

der Universitätsmedizin

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Prospektive klinische, paraklinische und sonographische Charakterisierung von 521
vermuteten Leiomyomen aus einem stationären Bereich im Rahmen des
Forschungsprojekts „Charakterisierung von Leiomyomen und uterinen Sarkomen“
zur Erstellung eines Sarkom-Risiko Scores**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2017

vorgelegt von:

Martina Köller, geb. 20.08.1979

in Herford

und

Christine Riechmann, geb. 18.12.1968

in Wilmington/Delaware, USA

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Günter Köhler

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Pauline Wimberger

Ort, Raum: Institut für Pathologie Greifswald, Hörsaal 1. Stock

Tag der Disputation: 06.11.2018

Diese Promotion ist gewidmet

C. Riechmann: Meiner Mutter, Brigitte Weinlich

M. Köller: Meinem Ehemann Borut Hadžialić, der mir stets mit Geduld, Rat und Tat zur Seite stand und meiner im April 2016 geborenen Tochter, die so lieb und friedlich war, dass ich in Ruhe arbeiten konnte.

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung (M. Köller / C. Riechmann):	1
2. Einleitung:	3
2.1 Uterine Leiomyome, Leiomyomvarianten und STUMP (M. Köller):.....	3
2.2 Uterine Sarkome (C. Riechmann):	16
2.2.1 Leiomyosarkom:	17
2.2.2 Stromale Tumoren:	22
2.2.2.1 Low grade endometriales Stromasarkom:	23
2.2.2.2 High grade endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom:.....	25
3. Material und Methoden (M. Köller / C. Riechmann):	26
4. Methodenkritik (M. Köller / C. Riechmann):	30
5. Ergebnisse:	32
5.1. Leiomyome (M. Köller):	32
5.2 Leiomyomvarianten und STUMP (M. Köller / C. Riechmann)	40
5.3. Uterine Sarkome (C. Riechmann)	53
5.4. Labordiagnostik (M. Köller)	57
5.5. Sonographie und Dopplersonographie (C. Riechmann).....	87
6. Einzelfalldarstellungen (C. Riechmann):	96
7. Diskussion:	123
7.1. Leiomyome / zellreiche Leiomyome; Vergleich mit der Promotion Krichbaum und den Daten des DKSM (M. Köller)	123
7.2. Leiomyomvarianten / STUMP und uterine Sarkome (C. Riechmann)	132
7.3. Labordiagnostik (M. Köller)	136
7.4. Sonographie und Dopplersonographie (C. Riechmann).....	144
8. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen (M. Köller / C. Riechmann):	148
9. Literaturverzeichnis:	152
10. Erklärung über Einzelanteile bei Gemeinschaftsarbeiten.....	167
11. Eidesstattliche Erklärung	168
12./13 Lebensläufe:	169
14. Danksagung:	169

Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria
ALM	Angioleiomyom
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DKSM	deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren
EK	Endometriumkarzinom
ER	Östrogenrezeptor
ESK	endometrialer Stromaknoten
ESS	endometriales Stromasarkom
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HE	Hysterektomie
HG-ESS	High grade endometriales Stromasarkom
HMB	starke Menstruationsblutung (heavy menstrual bleeding)
HPF	High power fields
HR	Hormonrezeptor
HT	Hormontherapie
HSK	Hysteroskopie
IMB	intermenstruelle Blutung
LDH	Laktatdehydrogenase
LG-ESS	Low grade endometriales Stromasarkom
Lig.	Ligamentum
LK	Lymphknoten
LLM	Lipoleiomyom
LM	Leiomyom
LMBK	Leiomyom mit bizarren Kernen
LMR	Lymphozyten/Monozyten-Ratio
LMS	Leiomyosarkom

LNE	Lymphonodektomie
LSK	Laparoskopie
MALM	mitotisch aktives Leiomyom
Max.	Maximum/Maximalwert
ME	Myomektomie/Myomenukleation
MIC	minimal invasive Chirurgie
Min.	Minimum/Minimalwert
MLM	myxoides Leiomyom
MLR	Monozyten/Lymphozyten-Ratio
MPA	Medroxyprogesteronacetat
NLR	Neutrophile/Lymphozyten-Ratio
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pat.	Patientin/Patientinnen
PFGS	Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome
PGR	Progesteronrezeptor
PI	Pulsatility Index
PMB	Postmenopauseblutung
RI	Resistance Index
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SLH	suprazervikale laparoskopische Hysterektomie
SPRM	selektive Progesteronrezeptor Modulatoren
STUMP	smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
T1W, T2W	T1/T2 gewichtete MRT
TCN	Tumorzellnekrosen
TLH	totale laparoskopische Hysterektomie
TLR	Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio
UPA	Ulipristalacetat
UUS	undifferenziertes uterines Sarkom
WHO	World Health Organization
ZLM	zellreiches Leiomyom

1. Fragestellung (M. Köller / C. Riechmann):

Die vorliegende Promotion ist ein integraler Bestandteil der Forschungsarbeit an genitalen Sarkomen und Mischtumoren der PFGS des DKSM Greifswald (91). Das schließt die teilweise Übernahme von Daten aus anderen laufenden Promotionen, wie auch die Überlassung von Daten für andere Promotionen der PFGS ein. Eine Liste aller laufenden und abgeschlossenen Promotionen und eine Darstellung der Arbeitsweise der PFGS des DKSM kann unter <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/dksm-allgemeines/> abgerufen werden. Uterine LM sind ein sehr häufiges Krankheitsbild. Laut RKI beträgt die Prävalenz dieser gutartigen Tumoren in Deutschland etwa 30 % (156). Nach Daten des statistischen Bundesamtes zu den stationären Operationen wurden im Jahr 2015 insgesamt 45900 Frauen unter der OP Kodierung OPS 5-681, welche die laparoskopische ME verschlüsselt, operiert. Im Jahr 2015 wurden unter der Kodierung OPS 5-682 (SLH) 22515 Frauen und unter der OPS 5-683 (TLH) 86790 Frauen stationär operiert (176). Ein wesentliches Problem bei den LM-Operationen besteht darin, dass bislang keine klinischen und paraklinischen Daten existieren, die eine relativ sichere präoperative Unterscheidung der LM zu den uterinen Sarkomen, insbesondere den LMS und LG-ESS, erlauben. Daraus ergibt sich ein hoher Anteil von unter der Indikation LM inadäquat operierten uterinen Sarkomen (92,99). Es muss daher nach Wegen gesucht werden durch eine verlässliche Diskriminierung von LM und LMS diesen Anteil deutlich zu senken. Unabhängig davon ist es wichtig die Prävalenz nicht erkannter Sarkome, STUMP, MALM, LMBK und ZLM bei LM-Operationen zu kennen.

Die primäre Aufgabenstellung dieser Promotion besteht somit darin, anhand eines größeren Pat.-Kollektivs histologisch gesicherte regelhafte LM anamnestisch, klinisch und paraklinisch zu charakterisieren. Zusammen mit den LM-Daten der parallel laufenden Promotion der PFGS von Krichbaum (105) sollen diese als Basis für die Errechnung eines in der PFGS-Zentrale des DKSM entwickelten Sarkom-Scores dienen. Die Charakterisierung der Sarkomentitäten erfolgt nach identischen Kriterien weitgehend zeitgleich durch weitere Promovenden der PFGS (91). Die Liste der Promotionen kann unter <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/dksm-allgemeines/> im entsprechenden Abschnitt Promotions- und Forschungsgruppe eingesehen werden.

Trotz weitgehend identischer Erhebungs- bzw. Analyseverfahren besteht der wesentliche Unterschied zur parallel laufenden Promotion von Krichbaum (105) darin, dass alle Daten dieser Dissertation in einem stationären operativen gynäkologischen Bereich und erstere in ambulanten operativen Einrichtungen erhoben wurden. Die nach identischen Kriterien erfolgende Analyse in einer ambulanten und stationären Einrichtung war zwingend notwendig, damit ein Bias durch Rekrutierung in einem einzigen Zentrum ausgeschlossen werden konnte.

Die Erhebung der Daten in der vorliegenden Promotion erfolgte ausschließlich prospektiv, während in der vorgenannten Promotion (105) diese vorwiegend retrospektiv und nur teilweise prospektiv durchgeführt wurde. Bei den im DKSM rekrutierten Sarkomdaten für den Sarkom-Score handelt es sich um eine gemischt pro- und retrospektive Analyse.

Bei der ausschließlich retrospektiven Untersuchung von Dennis und Lehr (45), die an derselben Einrichtung wie die vorliegende Promotion erfolgte, handelte es sich noch um eine Pilotstudie, die für die Erstellung eines Sarkom-Scores notwendig war, ohne dass die Daten selbst in die Berechnung des aktuellen Scores eingegangen sind. Die Daten aus der vorliegenden Promotion wie aus der Promotion Krichbaum (105) sind dagegen schon während der Erhebung kontinuierlich in den zwischenzeitlich im DKSM entwickelten und fertiggestellten LMS-Sarkom-Score zu dessen Berechnung eingeflossen.

Nach nur sehr begrenzten Daten aus der Literatur, gibt es deutliche Hinweise, dass insbesondere bei LMS (33,64,82,86,126,186) die LDH und die NLR in zahlreichen Fällen erhöht und die LMR erniedrigt ist. Es existiert bislang jedoch keine Literatur darüber, wie sich diese Parameter bei normalen LM verhalten. Es ist daher in dieser und in der Promotion Krichbaum (105) vorgesehen zusätzlich entsprechende Befunde zu erfassen, um diese möglicherweise für eine weitergehende Diskriminierung zwischen LM und LMS verwenden zu können. Die erhobenen paraklinischen Daten beider Promotionen werden wiederum in der Zentrale der PFGS zusammengeführt und mit den dort vorhandenen Sarkomdaten verglichen.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil dieser und der Promotion von Krichbaum (105) soll die Analyse der Ultraschallbefunde einschließlich von Dopplersonographien bei den untersuchten LM sein. Dabei sollen Charakteristika erfasst werden, die möglicherweise zur

Diskriminierung von Sarkomen geeignet sind. Vorgesehen ist auch eine kurze gesonderte Analyse, der bei der Erhebung gefundenen STUMP, MALM, LMBK und ZLM.

Die vorliegende Promotion stellt somit einen essentiellen Bestandteil für die Erarbeitung eines LMS-Scores mit weiterführenden diagnostischen Maßnahmen (Laborwerte) dar. Mit dem Score soll dem Gynäkologen ein Werkzeug in die Hand gegeben werden, mit dem vor einer geplanten LM-Operation das Sarkomrisiko mit relativ hoher Sicherheit ablesbar ist. Es ist aufgrund der genannten Zielstellung dagegen nicht vorgesehen, umfassende statistische Vergleiche innerhalb der erhobenen LM-Daten vorzunehmen. Um den statistischen Vergleich zwischen dem ambulanten und stationären Krankengut zu ermöglichen, sollen die erhobenen Daten zwischen der vorliegenden und der Promotion Krichbaum (105) ausgetauscht bzw. gegenseitig zur Verfügung gestellt werden. In beide Promotionen fließt zum Vergleich mit den LMS zudem das entsprechende Datenmaterial aus weiteren Promotionen der PFGS bzw. durch die DKSM-Zentrale ein. Dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben des DKSM. Eine zusammenfassende vergleichende, statistische Auswertung der LM- und LMS-Daten ist erst in der Zentrale des DKSM geplant.

Bei der vorliegenden Promotion handelt es sich um eine Doppelpromotion. Hieraus resultiert zwangsläufig ein größerer Umfang der Promotionsarbeit. Da es sich jedoch in beiden Promotionen um identische Pat. handelt, sind diese untrennbar miteinander verbunden, so dass von einer Aufteilung auf 2 Promotionen Abstand genommen wird.

2. Einleitung:

Die verschiedenen Tumorentitäten werden zunächst näher beschrieben.

2.1 Uterine Leiomyome, Leiomyomvarianten und STUMP (M. Köller):

Epidemiologie:

Uterine LM sind die häufigsten benignen Tumoren des kleinen Beckens bei Frauen im reproduktiven Alter. Die Angaben zur Häufigkeit von LM ist je nach Ethnizität und geographischer Region unterschiedlich und reichen in der Literatur von 20 bis 40 % (3,5,25,43,150,151,163,169,200). Laut RKI beträgt die Prävalenz dieser gutartigen Tumoren in Deutschland etwa 30 % (156). Zählt man asymptomatische LM dazu, steigt die Häufigkeit erheblich an und liegt wahrscheinlich zwischen 50 und 75 % (5). Zur

Menopause steigt die Häufigkeit auf bis zu 60-70 % (3,5,163). LM kommen familiär gehäuft vor. Verwandte ersten Grades sollen ein 2,5 mal höheres Risiko für die Entstehung von LM haben (74). Bei vielen LM wurden genetische Veränderungen beobachtet. Zu den Häufigsten gehören Translokationen der Chromosomen 12 und 14, Deletion des Chromosom 7 und Trisomie 12 (74,150). Auch die ethnische Zugehörigkeit spielt eine Rolle. So sind Afro-Amerikanerinnen häufiger betroffen als kaukasische Frauen. Außerdem sind sie bereits in jüngerem Alter betroffen, haben Tumoren von höherer Anzahl und Größe und sind symptomatischer (10,150,152,169,215). Die Tumorentwicklung wird von Östrogen und besonders auch von Progesteron gefördert (150,215), letzteres offensichtlich über eine Erhöhung der Mitoserate und Modulation von Rezeptoren (77). Es besteht häufig eine erhöhte Mitosezahl während der zweiten Zyklushälfte, unter einer Gestagentherapie und in der Schwangerschaft (96). Deswegen kommt es in der Schwangerschaft häufig zu einem LM-Wachstum. Pat., die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollen ein geringeres Risiko haben LM zu entwickeln, welches mit der Dauer der Anwendung noch weiter reduziert wird (31,162). Faktoren, die mit einem erhöhten Östrogenspiegel einhergehen, wie Adipositas, eine frühe Menarche und späte Menopause, erhöhen das Risiko, während Faktoren, die mit einem niedrigeren Östrogenspiegel verbunden sind, wie eine späte Menarche, eine frühe Menopause und auch Rauchen das Risiko senken (150). Eine steigende Geburtenzahl und vor allem auch Stillen senkt die Inzidenz für LM (15,146,150). Ein niedriges Körpergewicht und Sport sollen sich ebenfalls protektiv auf die Entstehung von LM auswirken (150). Sogar die Ernährung scheint einen Einfluss auf das LM-Wachstum zu haben, so soll eine rein vegetarische Ernährung einen positiven Effekt auf das Wachstum haben, während eine fleischreiche Ernährung vor allem von rotem Fleisch die Inzidenz erhöhen soll (32,150).

Mikro- und makroskopische Befunde:

LM sind monoklonalen Ursprungs und leiten sich von den glatten Muskelzellen des Uterus ab (150,169,215). Sie entwickeln sich aus einer einzelnen dysfunktionalen Muskelzelle, die sich ungerichtet vermehrt und die anderen Zellen des umliegenden Myometriums verdrängt. So entsteht das typische Bild aus wirbelig angeordneten, lamellenartigen, glatten Muskelfaserbündeln mit unterschiedlich ausgeprägten Anteil an kollagenem Stroma (150,169,179). Durch das verdrängende Wachstum wird das Myometrium komprimiert, so

dass bei einer ME der Eindruck einer Kapsel entsteht. Anatomisch handelt es sich jedoch nur um eine Pseudokapsel (203).

Von der WHO werden verschiedene LM-Varianten unterschieden (141). Kriterien sind hierbei das Vorhandensein oder Fehlen von TCN, die Anzahl der Mitosen und Atypien. TCN müssen von den hyalinen Nekrosen, die auch als degenerative Veränderung bei gewöhnlichen LM vorkommen können abgegrenzt werden. Hyaline oder infarktartige Nekrosen weisen eine Übergangszone auf, die aus einem hyalinisierten und/oder Granulationsgewebe im Sinne von reaktiven, entzündlichen Reaktionen besteht (95,194). TCN zeichnen sich durch einen abrupten Übergang zwischen vitalem und nekrotischen Tumorgewebe aus (21). Zur Bestimmung der Mitosezahl werden alle Mitosen in zehn HPF ausgezählt. Ein HPF wird definiert als ein Blickfeld im Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung (47).

LM-Varianten und STUMP des Uterus nach WHO (92,141):

Das „gewöhnliche“ LM ist die häufigste Variante und der Altersgipfel liegt bei 40-45 Jahren (26,54,92,150). Es kommt als solider Tumor oder multiple vor und kann eine enorme Größe annehmen. Es hat die o.g. Eigenschaften. Auch bei einem gewöhnlichen LM kann die Zahl der Mitosen unter Gestageneinfluss leicht erhöht sein (92). „Gewöhnliche“ LM können sich sekundär verändern. Sie können sich mit unterschiedlich starker Ausprägung regressiv verändern. Bei mangelnder Durchblutung kann es zu einer hyalinen (infarkt-ähnlichen) oder einer zystischen Degeneration und unter Progesteroneinfluss zur myxoiden Degeneration kommen. Auch hyaline Nekrosen kommen gelegentlich vor. Weitere sekundäre Veränderungen sind Verkalkungen, chronisch entzündliche und sehr selten lipomatöse Veränderungen (92).

ZLM sind aus pathologischer Sicht eindeutig benigne, die Prognose ist jedoch schlechter als beim „gewöhnlichen“ LM. Rezidive und Metastasen kommen vor. Die Größe reicht in der Literatur von 2-10 cm und beträgt im Mittel 6,1-7,5 cm (65,164,189). Sie sind mit einem medianen Durchmesser von 8,5 cm kleiner als LMS aber größer als regelhafte LM und können erhebliche Ausmaße erreichen. 0,7- 5 % aller LM gelten als zellreich (92). Sie sind zellreicher als das normale LM und weisen keine TCN oder nukleäre Atypien auf. Histologisch sind ZLM reich an Spindelzellen mit hoher Kerndichte und nur gering

ausgebildetem Zytoplasma, so dass sich in der HE-Färbung ein intensiv blaues Bild ergibt. Typisch sind reichlich dickwandige zum Teil hyalinisierte muskuläre Blutgefäße (142), multifokale Einblutungen und hyaline Nekrosen kommen vor. Aufgrund des Zellreichtums bei geringerem Anteil an Bindegewebe sind sie weicher als normale LM und erscheinen häufig „fleischiger“ (142). Gelegentlich weisen sie zystische Abschnitte auf. Während mehr als die Hälfte der ZLM einen MI von maximal 2 M/10 HPF aufweisen, liegt der MI bei 5,1 % bei 3-5 M/10 HPF (65). Bei 2,4 % der ZLM wurde ein MI von 5-10 M/10 HPF gefunden (164). In der Hälfte der Fälle kommt das ZLM als solitärer Tumor vor und ist in 96 % ähnlich wie auch das LMS der größte Tumor unter mehreren LM (189). Bei einem Teil der ZLM (23 %) wurde eine Deletion des Chromosom-1p nachgewiesen (75). ZLM mit dieser Deletion kommen gehäuft in der Postmenopause vor und haben einen größeren Durchmesser (75). ZLM besitzen damit Charakteristika, die dem LMS nahestehen. Klinisch besteht kaum ein Unterschied zwischen ZLM und regulären LM. Beide treten häufig durch Blutungsstörungen in Erscheinung. Sonographisch handelt es sich meistens um gut abgrenzbare heterogen echogene Tumoren, die teilweise einem Endometriom ähneln. Farbdopplersonographisch ist häufig eine zentrale Vaskularisierung zu sehen, die meist geringer ausgeprägt ist, als beim STUMP oder LMS (52). In der CT sind ZLM nicht von gewöhnlichen LM zu unterscheiden (65). Auch mittels MRT ist eine sichere Unterscheidung häufig schwierig (148). Häufig wird die definitive Diagnose erst postoperativ nach histologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung gestellt. Typische Kriterien sind < 16 Mastzellen/HPF, eine hohe ER- und PGR-Expression, CD10 ist regelhaft negativ und glattmuskuläre Marker wie Caldesmon positiv (144,214). ZLM haben eine schlechtere Prognose als gewöhnlichen LM, aber eine deutlich günstigere als LMS. Rezidive und Metastasen sind bekannt und treten fast ausschließlich nach uteruserhaltenden Operationen und Morcellement auf. Deswegen sollte ein organerhaltendes Vorgehen nur bei Kinderwunsch erfolgen und ansonsten eine THE ohne Tumorverletzung durchgeführt werden (65).

LMBK (früher „atypisches Myom“) sind relativ weiche Tumoren und haben häufig eine gelbliche Schnittfläche. Synonyme sind auch pleomorphes, bizarres oder symplastisches LM. Hämorrhagien und Zysten kommen vor (41). Der Tumordurchmesser kann variieren und liegt zwischen 1 und 14 (im Mittel 4,2) cm (49). Das histologische Bild zeigt große,

bizarre uni- oder multifokale Zellen mit eosinophilem Zytoplasma und bizarr geformten pleomorphen hyperchromatischen Kernen in einem sonst unauffälligen LM. TCN sind nicht nachweisbar und der MI liegt meist bei ≤ 2 M/10 HPF (41). Der Ki67-Index ist häufig erhöht, sowie der ER und PGR stark positiv (182). p53 wird meist nur geringgradig exprimiert. Therapie der Wahl ist die Hysterektomie. Wegen der schwierigen Abgrenzung zum STUMP und LMS sollte ein organerhaltendes Vorgehen nur bei dringendem Kinderwunsch und dann ohne Tumorverletzung durchgeführt werden. Nach Erfüllung des Kinderwunsches sollte dann eine THE erfolgen (37,92).

MALM oder auch LM mit gesteigerter mitotischer Aktivität sind meistens postoperative Zufallsbefunde. Es unterscheidet sich vom gewöhnlichen LM lediglich durch einen erhöhten MI von 5-15 M/10 HPF (21,37,92,96,213). Ein Zellreichtum ist möglich. Es können infarktartige Nekrosen vorkommen, aber keine TCN. Bei > 15 M/10 HPF ohne Atypien und ohne Nekrosen wird vom „LM mit erhöhter mitotischer Aktivität, aber begrenzter klinischer Erfahrung“ gesprochen (194). Diese Entität sollte als STUMP betrachtet werden (37). Aufgrund des stimulierenden Effektes von Progesteron kommen MALM in einer Schwangerschaft, unter Progesteron- oder gelegentlich unter einer Tamoxifentherapie gehäuft vor (37). Therapeutisch sollte eine THE erfolgen, eine ME ohne Tumorverletzung ist aber bei Kinderwunsch möglich (92).

Epitheloide LM sehen makroskopisch wie gewöhnliche LM aus. Häufig sind sie aber weicher und die typisch wirbelige Struktur der gewöhnlichen LM ist nicht mehr zu erkennen. Histologisch sieht man stark eosinophile große runde oder polygonale Zellen oder Klarzellen mit regelhaft runden Zellkernen. Für die Diagnose epitheloides LM muss der Anteil der epitheloiden Zellen $> 50\%$ betragen und der MI ≤ 4 M/10HPF liegen (92). Sie wachsen meist in Nestern und Strängen zwischen den spindelförmigen Muskelzellen. Hyaline Nekrosen lassen sich gelegentlich nachweisen, TCN kommen nicht vor. Die Dignitätszuordnung von epitheloiden LM ist besonders schwierig. Sie gelten als gutartig, wenn sie keine oder nur milde nukleäre Atypien und < 2 Mitosen/10 HPF ohne Tumornekrosen aufweisen. Bei Nachweis von TCN oder ≥ 5 Mitosen/10 HPF wird der Tumor dagegen schon als LMS bezeichnet. Das gilt gleichermaßen, wenn 4 M/10 HPF und Kernatypien vorhanden sind. Liegen weder die Kriterien für einen benignen Tumor noch für ein LMS vor (2–4 M/10 HPF ohne Atypien), ist das epitheloide LM den STUMP

zuzurechnen (96). Sind die Kriterien für ein epitheloides LM erfüllt gilt es als benigne. Es sollte eine THE erfolgen, ein organerhaltendes Vorgehen ohne Tumorverletzung ist nach Abwägung möglich (92).

MLM zeichnen sich durch eine myxoide gallertige Beschaffenheit aus. Sie kommen häufig im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft vor und wachsen dann meist sehr schnell (83). Eine Gestagentherapie kann eine myxoide Veränderung auch bei gewöhnlichen LM hervorrufen. Histologisch sieht man eine ausgedehnte myxoide extrazelluläre Matrix, der MI liegt bei ≤ 2 M/10 HPF, TCN und schwere Atypien fehlen (42). Die Abgrenzung zum myxoiden STUMP oder myxoiden LMS ist häufig schwierig. Das histologisch eindeutige MLM ist benigne. Therapeutisch sollte eine Hysterektomie erfolgen, eine ME ohne Tumorverletzung ist bei Kinderwunsch möglich (92).

Kotyledonoide dissezierende LM oder auch Sternbergtumor sind sehr selten. Histologisch befinden sich innerhalb des Myometriums benigne glattmuskuläre Proliferationen mit zungenförmiger Ausbreitung, prominenten Gefäßen und hydropischen Veränderungen. Mitosen oder TCN kommen nicht vor. Der Tumor zählt zu den LM mit ungewöhnlichem Wachstumsmuster. Oft wird eine Ausbreitung über den Uterus hinaus ins Lig. Latum und Becken beobachtet oder er kann dieses sogar ausfüllen (92,207). Sogar eine intravasale Ausbreitung ist möglich. Makroskopisch ähnelt der Tumor durch seinen Gefäßreichtum, die schwammartige Struktur und dunkelrote Farbe plazentaren Zotten. Bei pelviner Ausbreitung können starke Schmerzen bestehen. Ansonsten entspricht das Beschwerdebild dem eines „gewöhnlichen“ LM. In der Sonographie und in der MRT ähnelt das Kotyledonoides dissezierende LM einem „gewöhnlichen LM“, es fällt jedoch ein großer Gefäßreichtum auf. Trotz eindeutiger Benignität sind Rezidive nach der OP vor allem bei postoperativem Tumorrest bekannt. Es sollte eine THE erfolgen und bei extrauteriner Ausbreitung eine R0-Resektion angestrebt werden. Eine organerhaltende Therapie ist möglich, wenn eine R0-Resektion erfolgt.

Das LLM ist eine seltene LM-Variante. Die Angaben für die Häufigkeit des Tumors reichen von 0,03 % bis 0,98 % (90,135). Histologisch enthält er neben den glatten Muskelzellen auch Adipozyten und soll gehäuft in der Postmenopause auftreten (92,135). Es wird vermutet, dass der Östrogenmangel in der Postmenopause begünstigt.

Der Anteil an Adipozyten kann variieren. Makroskopisch ist der Tumor relativ weich und von weiß-gelblicher Färbung. Bezirke, die nur aus Adipozyten bestehen sind gelb und sehr weich. Die Pathogenese des Tumors ist unklar, es wurden chromosomale Veränderungen beobachtet und häufig besteht bei den betroffenen Frauen eine Fettstoffwechselstörung oder ein hohes Gewicht. Sonographisch ist der Tumor hypoechogen mit mehr oder weniger ausgedehnt hyperechogenen Zonen, die dem Fettanteil entsprechen. Auch in der MRT sind diese in der T1W- und T2W gut sichtbar. Das LLM wird als benigner Tumor gesehen, eine maligne Entartung ist aber schon vorgekommen. Therapie der Wahl ist eine THE, ein organerhaltendes Vorgehen ist möglich (92).

ALM sind in der aktuellen Klassifikation der LM-Varianten nicht aufgeführt (141,173). Das ALM gehört als glattmuskulärer Tumor zu den Weichteiltumoren und kommt meist auf der Haut der Extremitäten oder im Bereich des Kopfes vor. Uterine oder genitale ALM sind eine Rarität. Es sind nur wenig Fälle beschrieben (173). Makroskopisch sehen sie aufgrund ihres ausgeprägten Gefäßreichtums tief rot bis braun-rötlich aus, sind meist weicher als „gewöhnliche“ LM und von gummiartiger Konsistenz. Zystische und nekrotische Abschnitte kommen vor. Die Tumoren sind sehr vulnerabel und können bei Berührung leicht bluten. Mikroskopisch sieht man viele großkalibrige, dickwandige Gefäße, um die spindelförmige glattmuskuläre Zellen wirbelartig angeordnet sind. Je nach Art und Eigenschaften der Gefäße wird zwischen dem kapillären, dem kavernösen und dem venösen Subtyp unterschieden (68,85). Die Symptome des uterine ALM entsprechen dem des „gewöhnlichen“ LM, häufig besteht aber eine besonders starke anämisierende HMB. Sonographisch sieht man neben echoreichen auch zahlreiche echoarme, zystische Bereiche, die erweiterten Gefäßen entsprechen (72,76). Diese fallen auch in der CT und besonders in der MRT in der T2W auf (76). Das ALM ist ein benigner Tumor, wächst aber häufig besonders schnell und aufgrund des Gefäßreichtums kommt es häufiger zu Blutungskomplikationen. Therapie der Wahl ist eine TLH. Eine uterus-sparende Therapie ist möglich, ist aber häufig mit verstärkter Blutung verbunden (92).

STUMP oder auch atypische glattmuskuläre Tumoren werden von der WHO als „heterogene Gruppe glattmuskulärer Uterustumoren, welche histologisch weder als eindeutig maligne, noch als benigne eingestuft werden können“, beschrieben (141). Sie liegen zwischen den LM/LM-Varianten und dem LMS und haben ein gewisses

metastatisches Potential und eine wenn auch geringe Neigung zu Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Nicht selten werden sie erst in der Rezidivsituation nachträglich als ein STUMP diagnostiziert. Insgesamt sind sie jedoch viel zu selten um ihr Verhalten definitiv voraussagen zu können (96). Nach den Daten des DKSM liegt das mittlere Alter bei 43 Jahren (91). Somit tritt der STUMP 10 Jahre früher auf als das LMS. Nach Daten des DKSM lag ihr Anteil an allen LM-Operationen bei zwei unterschiedlichen Studien bei 0,08 % (1 auf 1250 Fällen; n = 1500) und 0,98 % (n = 203) (91). Bei vielen STUMP lässt sich eine Chromosom p1-Deletion nachweisen, welches eine eigenständige Genese dieses Tumors vermuten lässt (35). Makroskopisch ähnelt er dem gewöhnlichen LM, häufig fehlt aber die für das LM typische wirbelige Struktur und er hat ein eher fleischartiges Aussehen. Einblutungen und zystische Abschnitte kommen häufiger, als beim gewöhnlichen LM vor. Histologische Kriterien für ein STUMP sind der MI, das Vorhandensein von Zell- und Kernatypien und das Fehlen von TCN.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation gelten folgende histologische Kriterien für die Diagnose eines STUMP (92,96,141):

- MI von > 15 M/10 HPF ohne TCN und ohne Atypien
- fokale/multifokale moderate bis schwere Atypien bei einem MI von 3-5 M/10 HPF
- diffuse moderate bis schwere Atypien bei einem MI von 2-9 M/10 HPF
- unsichere Nekrosen oder vereinzelte TZN ohne Mitosen und ohne Atypien

Das Fehlen von mehreren sicheren TCN ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum LMS. Zur ergänzenden Differenzierung vom gewöhnlichen LM und LMS können weiterhin die ER und PGR herangezogen werden. Während die Expression des ER dem des LMS entspricht und sich vom gewöhnlichen LM unterscheidet, ist der PGR deutlich stärker exprimiert, als beim LMS (24,131). Des Weiteren können die STUMP p16, p53 exprimieren und Ki67 positiv sein. Diese Faktoren gelten als prognostisch ungünstig und sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden (23,30). MLM ohne mitotische Aktivität und ohne Atypien, die aber Nekrosen vom unsicherem Typ und/oder infiltrative Rändern aufweisen, werden als myxoider STUMP bezeichnet (79). Die Abgrenzung zum LMS ist häufig äußerst schwierig.

Klinisch ähnelt der STUMP dem gewöhnlichen LM und seine Diagnose ist häufig ein postoperativer Zufallsbefund. Oft haben sie eine weichere Konsistenz als das gewöhnliche

LM. Als suspekt gilt ein schnelles Wachstum, ein Wachstum in der Postmenopause bzw. unter medikamentöser oder nach interventioneller Therapie. Das Ultraschallbild kann von unterschiedlichem Aussehen sein. Diese Tumoren sind häufig inhomogen echogen und weisen vermehrt echoleere Bereiche im Sinne von Zysten und Nekrosen auf (122). Die Abgrenzung zum regressiv veränderten LM ist somit schwierig. Sie weisen jedoch teilweise analog zum LMS bizarre Grenzen zwischen den einzelnen Echogenitäten auf (92). Bei auffälligen klinischen und sonographischen Befunden sollte die Dopplersonographie hinzugezogen werden und ein MRT erfolgen. Auffällig sind eine stärkere zentrale Vaskularisation und ein geringerer Strömungswiderstand (52). Die CT eignet sich nicht zur genauen Differenzierung. In der MRT gilt es für ein STUMP oder LMS als typisch, wenn > 50 % des Tumors in der T2W und kleinere Abschnitte in der T1W eine hohe Signalintensität sowie in der T1W Kontrast-MRT einige nicht verstärkende, taschenförmige Bereiche vorhanden sind (172,187). Abweichende Befunde sind jedoch möglich. Für STUMP besteht ein Rezidivrisiko, dass jedoch deutlich geringer als beim LMS ist. Die Rezidivrate eines STUMP liegt zwischen 7,7 und 26,7 % (66,79,154,183). Der Nachweis einer p16 und p53-Expression sollen hierbei als Prädiktoren für potentielle Rezidive gelten (11,30). Letztere treten meist relativ spät auf. Auch nach 20 Jahren sind Rezidive bekannt (60). Ein Morcellement, eine SHE und organerhaltende Therapie mit Tumorverletzung stellen den größten Risikofaktor da (2,183). Therapie der Wahl ist die totale HE ohne Uterus- und Tumorverletzung. Bei Kinderwunsch kann eine Tumorexstirpation mit sicherer R0-Resektion erwogen werden. Nach Erfüllung des Kinderwunsches sollte aber eine totale HE nachgeholt werden. Des Weiteren muss die Pat. über das erhöhte Rezidivrisiko und die mögliche Transformation in ein LMS aufgeklärt werden (79). Eine Chemotherapie bzw. Radiatio ist beim STUMP nicht indiziert (92). Die Nachsorge sollte wegen der bekannten Spätrezidive über 5 Jahre hinaus erfolgen (60). Zur Nachsorge gehören jährlich eine gynäkologische Untersuchung inklusive Vaginalsonographie und nach ME und/oder Morcellement alle 3 Monate. Nach erfolgtem Morcellement oder einer ME kann eine Kontroll-LSK nach 3-6 Monate erwogen werden (92,140,170). In Tab. 1 werden die Eigenschaften der verschiedenen LM-Varianten/STUMP im Überblick veranschaulicht.

Tabelle 1: Leiomyome (LM) und Leiomyomvarianten/STUMP im Überblick (92)

Entität	TCN	Mitoserate/10 HPF	Atypien und andere Kriterien
zellreiches LM ¹	keine	< 4	keine oder leicht, aber zellreich
LM mit bizarren Kernen	keine	keine oder niedrig	bizarre Zellen, Kerne diffuse p16 und p53 Anfärbung möglich ²
mitotisch aktives LM	keine	≥ 5 und ≤ 15	keine
epithelioides LM	keine	≤ 4	> 50 % epitheloide Zellen
myxoides LM	keine	< 2	schwere Atypien fehlend, ausgedehnte myxoide Matrix
kotyledonoides LM	keine	keine	zungenförmige Ausbreitung glattmuskulärer Zellen, prominente Gefäße, hydropische Veränderungen
Lipoleiomyom	keine	keine	Gemisch aus reifen Adipozyten und glattmuskulären Zellen
STUMP	wenige oder fragliche ³	keine	keine
	keine	>15	keine
	keine	3-5	moderat bis schwer, fokal oder multifokal
	keine	2-9	moderat bis schwer, diffus
epitheloider STUMP	keine	2-4	und/oder moderat bis schwer und/oder > 6 cm
myxoider STUMP	fragliche ³	keine	und/oder unsichere Grenzen

¹ insbesondere bei Chromosom p1-Deletion prognostisches Verhalten wie STUMP, ² wenn diffuse p16 und/oder p53 Anfärbung, dann Zuordnung zu den STUMP, ³ Wenn nicht klar zwischen hyalinen und Tumorzellnekrosen unterschieden werden kann.

Je nach Lage werden intramurale, subseröse, submuköse und intraligamentäre LM unterschieden. Subseröse und Submuköse LM können auch gestielt und submuköse LM in Statu nascendi vorkommen. Submuköse LM liegen direkt unter dem Endometrium, intramurale LM innerhalb des Myometriums, subseröse LM wachsen Richtung

Bauchhöhle. Sie liegen unter dem Perimetrium. Intraligamentäre LM wachsen in die uterinen Bänder, vorrangig in das des Lig. latum hinein. LM liegen meist im Korpusbereich, zervikale LM sind deutlich seltener.

Symptome:

Die meisten Pat. mit LM sind asymptomatisch (200), nur schätzungsweise 20-50 % verursachen Beschwerden (28). Treten Symptome auf, korrelieren sie mit der Lage, der Größe und mit degenerativen Veränderungen der LM (123,200). Das häufigste Symptom ist die HMB. Nach der FIGO-Klassifikation für Blutungsstörungen von 2011 handelt es sich bei der HMB um eine überregelstarke Blutung, bei der der Blutverlust pro Monatsblutung > 80 ml beträgt (55,181). In einer internationalen Studie mit 21746 befragten Frauen mit der Diagnose Uterus myomatosus berichteten 59,8 % über eine HMB. Dagegen trat dieses Symptom nur bei 37,4 % der Frauen ohne die Diagnose auf (215). Auch Unterbauchschmerzen, Druckbeschwerden und Dysmenorrhoe kommen bei Frauen mit Uterus myomatosus häufiger vor (215). Eine Dysmenorrhoe bezeichnet eine schmerzhafte Regelblutung (53). Eine IMB und PMB gelten als suspekt. Nach der aktuellen FIGO-Klassifikation für Blutungsstörungen wird eine zufällige oder wiederholt zum gleichen Zykluszeitpunkt auftretende uterine Blutung zwischen zwei definierten/erwarteten Menstruationen als IMB bezeichnet (55,181). Eine PMB ist eine Blutung die > 1 Jahr nach der Menopause auftritt (55,181). Während Blutungsbeschwerden vor allem von submukösen und intramuralen LM verursacht werden, treten Unterbauchschmerzen und Druckbeschwerden auf Blase und Darm vorrangig bei subserösen und großen intramuralen LM auf. Bei Ausdehnung in der Kreuzbeinhöhle, können Rückenschmerzen und bei Kompression der Ureteren ein prävesikaler Harnstau auftreten. Auch die Fertilität kann durch LM beeinträchtigt sein. So ist die Nidation vor allem bei submukösen LM erschwert, aber auch intramurale LM können sich ungünstig auf eine Schwangerschaft auswirken. Bei Pat. mit LM > 5 cm und multiplen LM kann es zu einer erhöhten Abortrate, Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Plazentalösung, Lageanomalien des Feten kommen, ebenfalls ist das Risiko für einen Kaiserschnitt und eine postpartale Blutung erhöht (25,112).

Diagnostik:

Generell sollte eine ausführliche Anamnese erfolgen. Hierzu gehören das Erfragen des genauen Beschwerdebildes, der Blutungsstörungen, Wachstumstendenz sowie die Schwangerschafts- und Medikamentenanamnese. Die Definition des „schnell wachsenden LM“ ist insgesamt uneinheitlich. Nach unterschiedlichen Definitionen liegt ein schnelles Wachstum vor, wenn sich der Tumor innerhalb von 6 Monaten um das Doppelte vergrößert (28) oder ein LM innerhalb eines Jahres eine Volumenzunahme von 30 % (44) oder innerhalb von 6 Monaten von 20 % erfährt (152) oder der Uterus innerhalb eines Jahres um die Größe von 6 SSW zunimmt (149). Aus klinischer Sicht sollte man daher von einem schnellen Wachstum ausgehen, wenn der beobachtende Arzt eine auffällige Größenprogredienz klinisch oder sonographisch beschreibt (97). Im Material des DKSM lässt sich bei 35,9 % der LMS ein schnelles Tumor- bzw. Uteruswachstum nachweisen (90). Bei der bimanuellen Untersuchung können größere LM in der Regel gut getastet werden. Es sollte auf die Konsistenz geachtet werden. Zur weiteren Differenzierung bedarf es der Vaginalsonographie. Bei größeren Befunden sollte zusätzlich eine abdominale Sonographie erfolgen. Sonographisch erscheint das „gewöhnliche“ LM als gut abgrenzbare, rundliche, manchmal auch gelappte Raumforderung mit einer Pseudokapsel. Häufig finden sich bei größeren LM durch sekundäre Veränderungen wie Verkalkungen und degenerative Abschnitte mit Einblutungen oder Nekrosen Schallauslöschphänomene und es kommt zu einer vermehrten Inhomogenität. Bei auffälligen Befunden sollte ergänzend eine Dopplersonographie durchgeführt werden. Suspekt sind eine starke intratumorale Durchblutung und ein geringerer Strömungswiderstand mit einem $RI < 0,4$ (109). Auch die Messung der NLR und des LDH-Wertes können unterstützend bei unklaren Befunden herangezogen werden. Als auffällig sollen eine $NLR \geq 2,12$ bzw. $> 2,1$ gelten (33,86). Eine MRT-Untersuchungen sollte bei klinisch suspekten Befunden zum Einsatz kommen. Typischerweise stellen sich LM sowohl in der T1W als auch in der T2W als glattbegrenzte, homogene Tumoren dar, die in den T2W Sequenzen hypointens zum umgebenden Myometrium und nach intravenöser Kontrastmittelgabe signalreich erscheinen. Hohe Signalintensitäten in nativen T-gewichteten Bildern sprechen für degenerative Veränderungen wie Zysten und Nekrosen. Der Tumor ist jedoch an keiner Stelle infiltrativ und weist keine bizarren Ränder auf. Aufgrund der vielfältigen LM-

Varianten und mannigfaltigen degenerativen Veränderungen, können diese Befunde jedoch stark variieren (92).

Therapie:

Asymptomatische LM bedürfen keiner weiteren Therapie. Auch die klinische Diagnose „schnell wachsendes LM“ allein reicht nicht als Operationsindikation aus (13,178). Bei auffälligen Blutungsbeschwerden wie IMB und PMB, sollte zunächst eine HSK und Abrasio erfolgen, um ein malignes Geschehen auszuschließen. Als Therapieoptionen gibt es medikamentöse-, operative Therapien und interventionelle Techniken. Zur medikamentösen Therapie stehen im Wesentlichen GnRH-Analoga und SPRM zur Verfügung. Eine Vorbehandlung mit GnRH-Analoga führt zwar zu einer Volumenverminderung und Amenorrhoe, hat jedoch erhebliche Nebenwirkungen, wie Hitzewallungen, Schlaflosigkeit und bei längerer Einnahme eine Abnahme der Knochendichte zur Folge. Die Anwendung ist daher in der Regel auf 3-6 Monate begrenzt (5,25,101). Seit Februar 2012 ist der SPRM UPA mit 5 mg/die zur Behandlung von dysfunktionalen Blutungen und zur präoperativen Therapie von LM zugelassen. Unter UPA kommt es ebenfalls zu einer Volumenreduktion des LM und zu einer Amenorrhö (5), das Nebenwirkungsprofil ist jedoch deutlich geringer, als bei den GnRH-Analoga, da die Östrogenspiegel nicht auf postmenopausale Werte sinken (25). Persistierende Blutungen und/oder progredientes Wachstum unter einer UPA-Therapie sind suspekt und sollten an ein Sarkom denken lassen (90).

Zu den interventionellen Verfahren gehören die Embolisation der A. uterina und der MRT-gesteuerte hochfokussierte Ultraschall. Hiervon profitieren können vor allem Pat. mit multiplen, sehr großen LM, mit eingeschränkter Operabilität und mehrfachen, abdominalen Voroperationen. Innerhalb von 12 Monaten nach einer Embolisation, Hochfrequenz-Ultraschall-Therapie bzw. einer Behandlung mit GnRH-Analoga weiterwachsende bzw. persistierende symptomatische LM sind hochsuspekt für ein uterines Sarkom (40,56,62,130,145,197). Bei den operativen Verfahren gibt es zum einen organerhaltende Verfahren und die Organentfernung. Dabei kann der operative Zugangsweg offen chirurgisch, laparoskopisch oder von vaginal erfolgen. Zur Entfernung von submukösen LM bildet die hysteroskopische ME den Goldstandard. Aufgrund der vielen Vorteile der LSK (deutlich kürzere Rekonvaleszenzzeit, geringerer intraoperativer Blutverlust, weniger

postoperative Wundinfektionen, weniger Schmerzen und eine wesentlich kürzere Krankenhausverweildauer) (19), werden die vaginale HE und abdominelle Eingriffe zunehmend seltener durchgeführt. Man unterscheidet eine SHE, bei der der Gebärmutterhals belassen wird von der TLH, bei der eine vollständige Entfernung des Organs erfolgt. Kleinere Befunde können bei einer TLH transvaginal extrahiert werden, aber bei größeren Befunden, einer SHE und laparoskopischen ME müssen die Präparate über einen Power-Morcellator extrahiert werden. Alternativ kann die LSK durch ein assistiertes offenes Vorgehen mit einer Mini-Laparotomie als Bergeschnitt unterstützt werden, um einen kompletten Bauchschnitt zu vermeiden. Power-Morcellatoren haben den Nachteil, dass es zu einer intraabdominalen Verteilung von Zellen kommt. Im Falle eines Malignoms insbesondere bei uterinen Sarkomen bewirkt dies eine deutliche Prognoseverschlechterung (147,153,170) und auch gewöhnliche LM können sich reimplantieren und später als ektople LM oder diffuse benigne Leiomyomatose in Erscheinung treten. Aus diesem Grund veröffentlichte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA im April 2014 eine Einsatzwarnung für Power-Morcellatoren (201). Vor jeder Operation mit Morcellement muss eine umfassende Aufklärung der Pat. erfolgen. Inhalt dieser Aufklärung ist die Erwähnung des operativen Vorteils dieses Vorgehens, aller potenziellen Risiken einer Ausbreitung von malignem aber auch benignem Gewebe und mögliche Alternativen (20).

2.2 Uterine Sarkome (C. Riechmann):

Nach der WHO-Klassifikation werden folgende Entitäten als maligne mesenchymale bzw. gemischte epitheliale-mesenchymale Tumoren bezeichnet (47,141):

- Leiomyosarkom (LMS)
- Low-grade endometriales Stromasarkom (LG-EES)
- High-grade endometriales Stromasarkom (HG-ESS)
- Undifferenziertes uterines Sarkom (UUS)

Sehr seltene Tumorentitäten sind das Adenosarkom, Rhabdomyosarkom und der PECome (perivascular epitheloid cell tumor). Das in den früheren Klassifikationen aufgeführte Karzinosarkom oder Maligner Müllerscher Misch tumor wird heute den Karzinomen des Uterus zu gerechnet (128).

2.2.1 Leiomyosarkom:

LMS machen 60-70 % der uterinen Sarkome und 1-2 % aller uterinen Malignome aus (50, 179). Während in Norwegen ein Anteil von 68 % angegeben wird (1), beträgt in Deutschland nach Daten des DKSM der Anteil 47 % (91). Etwa 40 % der LMS sind uterinen Ursprungs (195). Sie können aber auch in der Scheide, den Ovarien, der Vulva und im Bereich des Lig. latum sowie retroperitoneal vorkommen. In der neuen WHO-Klassifikation werden das spindelzellige, epitheloide und myxoide LMS unterscheiden (141). In Nordeuropa wird die höchste Inzidenz mit etwa 0,4 Fällen/100 000 Frauen zwischen dem 45. und 59. Lebensjahr beobachtet (98). Das mediane und mittlere Erkrankungsalter liegt bei 53 bzw. 54 Jahren und somit 10 Jahre später als beim LM und STUMP (91). Nach den Daten des DKSM sind über 60 % der Pat. über 50 Jahre alt und postmenopausal (91). Das Alter der epitheloiden und myxoiden LMS entspricht allerdings dem der LM und STUMP. Genetische Unterschiede deuten darauf hin, dass sich LMS de Novo und nicht aus LM entwickeln (132,199). Die Weiterentwicklung vom STUMP zum LMS scheint wahrscheinlich und p16 und p53 scheinen eine Rolle bei der Genese von LMS zu spielen. Eine hohe Expression von p16, p53 und Ki67 finden sich gewöhnlich nur beim LMS. Beim ZLM und STUMP sind sie jedoch besonders im metastasierten Zustand ebenfalls nachweisbar (143). Für LMS und Stromasarkome gibt es nach FIGO und IUCC seit 2009 eine neue Stadieneinteilung für LMS, die nun nicht mehr der des EK entspricht (145, 165). Ein Grading soll beim LMS nicht erfolgen (174) (s. Tab. 2).

LMS liegen meist intramural und können entweder solitär oder in Gesellschaft mit LM auftreten, es handelt sich dann jedoch in der Regel um den größten Tumor. Nach den Daten des DKSM handelte es sich bei 50 % der LMS um solitäre Tumoren und in Gesellschaft mit LM war es in 94 % die größte Läsion (91). Makroskopisch sind LMS häufig von grauweißer fischfleischartiger Farbe und weisen Nekrosen, Einblutungen und blutgefüllte Zysten auf (46,95). Es kann morphologisch sehr vielgestaltig sein oder auch einem gewöhnlichen LM ähneln.

Von der Konsistenz her werden LMS in Operationsberichten häufig als „sehr weich“ und „brüchig“ beschrieben. Die Tumorgrenzen sind unscharf, so dass sie sich nicht wie LM aus ihrer Pseudokapsel herausschälen lassen. Epitheloide LMS ähneln dem gewöhnlichen LM

und myxoide LMS haben eine gelatinöse mukoid-zystische Konsistenz, die Abgrenzung zum myxoiden LM ist makro- und mikroskopisch sehr schwierig (95).

Tabelle 2: Stadieneinteilung von Leiomyosarkomen und endometrialen Stromasarkomen des Uterus nach FIGO und UICC 2009 (155,174)

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Uterus
T1a	IA	Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	IB	Tumor größer 5 cm
T2	II	Tumorausdehnung jenseits des Uterus innerhalb des kleinen Beckens
T2a	IIA	Tumor involviert Adnexe
T2b	IIB	Tumor involviert andere Beckenstrukturen
T3	III	Tumor infiltriert Strukturen des Abdomens
T3a	IIIA	eine Lokalisation
T3b	IIIB	mehr als eine Lokalisation
N1	IIIC	Metastasen in regionären Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen

Histologisch müssen für die Diagnose eines LMS mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt werden (21,95,194):

- TCN
- eine Mitoserate von ≥ 10 M/10 HPF (bei epitheloiden und myxoiden LMS deutlich niedriger)
- signifikant diffuse oder multifokale moderate bis schwere Atypien

Die TCN haben die größte Bedeutung und kommen bei 55-89 % der LMS vor (1, 94).

Schon das alleinige Vorhandensein von mehreren sicheren TCN ist für die Diagnose eines

LMS ausreichend. Immunhistochemisch ist das Tumorsuppressor-Protein p16 beim LMS in der Regel stark überexprimiert. Nur beim LMS findet sich die Kombination einer deutlichen Expression von p16, p53 und KI 67 (30,129,139). ER und PGR sind teilweise nachweisbar. Die Expression ist jedoch wesentlich geringer, als beim gewöhnlichen LM (116). Die myogenen Marker Desmin und H-Caldesmon sind in der Regel gut nachweisbar (95). Anamnestiche Risikofaktoren für ein LMS sind Alter > 50, Postmenopause, Wachstum nach medikamentöser oder interventioneller Therapie. Tamoxifen scheint ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung von LMS zu sein (209). Im Gegensatz zu den anderen uterinen Sarkomen spielt eine vorausgegangene Strahlentherapie wohl eher keine Rolle (59). 43-53 % haben Blutungsstörungen, wie HMB, IMB und PMB (91). Auffällige Symptome sind vor allem eine IMB und PMB, welche eine histologische Abklärung erfordern, die jedoch häufig falsch negativ ist (95,114,158).

Tabelle 3: Klinische und anamnestiche Hinweise für uterine Sarkome insbesondere Leiomyosarkome (45)

Alter \geq 50 Jahre
Tamoxifen Exposition
neu aufgetretenes oder wachsendes oder symptomatisch werdendes Leiomyom in der Postmenopause
IMB in der Prämenopause oder Blutungen in der Postmenopause
auffällige Sonographie
Tumordurchmesser \geq 8 cm
schnelles Wachstum bei Ausgangstumordurchmesser \geq 5 cm und/oder mit neu auftretenden Symptomen und/oder bei > 45 Jahren
sehr weicher Tumor
Leiomyom Wachstum unter medikamentöser Therapie

Es kommen auch unspezifische Symptome wie Unterbauchschmerzen, Druckgefühl, Pollakisurie und Bauchumfangszunahme vor (95), 11-14 % sind beschwerdefrei (91,115).

LMS fallen oft durch ihre Größe auf und haben häufig ein schnelles Wachstum (s. Tab. 3). Die uneinheitlichen Angaben beim schnellen Wachstum wurden bereits erwähnt. Nach Daten des DKSM beträgt der mediane und mittlere Durchmesser der LMS 8 bzw. 9,5 cm (91). Bei der gynäkologischen Untersuchung sollte auf eine weiche Konsistenz geachtet werden. Neben der gynäkologischen Untersuchung ist der Ultraschall die wichtigste Untersuchung zur Erkennung eines LMS. Kann der Tumor bei der Vaginalsonographie nicht in toto abgebildet werden, sollte eine Abdominalsonographie hinzugezogen werden. Die in Tabelle 4 aufgeführten sonographischen Kriterien gelten als auffällig. Bei mehreren LM sollte immer der größte Tumor zur Untersuchung herangezogen werden.

Tabelle 4: Charakteristische Ultraschallkriterien bei uterinen Sarkomen insbesondere Leiomyosarkomen (95)

Grauwertsonographie
<ul style="list-style-type: none"> - Grenzen zum Myometrium unscharf, entrundet, häufig bizarr bzw. spitz auslaufend - Tumor deutlich heterogen echogen mit größeren prädominant hyperechogene Zonen - lückenhafte oder dominierende hypo- bis anechogene Zonen über den gesamten Tumor - Grenzen zwischen unterschiedlichen Echogenitäten entrundet, häufig bizarr bzw. spitz auslaufend - Serosa erreicht oder durchbrochen
Doppler-Sonographie
<ul style="list-style-type: none"> - markante periphere und irreguläre zentrale Hypervaskularität - zentrale Vaskularisierung plus zystische Abschnitte plus Tumor > 8 cm - RI < 0,4

Auffällige oder unklare Befunde sollten zusätzlich dopplersonographisch untersucht werden. LMS weisen eine vermehrte periphere und intratumorale Durchblutung auf und typisch sind irregulär und eher zufällig verteilte Gefäße, die Aneurysmen und Stenosen aufweisen können (52).

Beim LM sind die Gefäße eher randständig und zirkulär angeordnet (95). Weitere Hinweise kann der RI geben. Nach einer älteren Studie ist der mittlere RI beim LM mit 0,58 geringer, als im normalen Myometrium oder bei einer Adenomyosis uteri mit einem mittleren RI von 0,67. Beim LMS betrug der RI im Mittel 0,31 und unterschied sich signifikant von den LM, allerdings wurden nur 3 Pat. mit LMS eingeschlossen (109). In einer weiteren Studie

unterschieden sich der mediane RI von 0,59 beim LM (n = 111) und der RI beim LMS (n = 6) mit 0,49 nicht signifikant voneinander (12). Generell gilt ein RI < 0,4 als malignomverdächtig (109). Degenerierte und nekrotische LM können jedoch ebenfalls einen erniedrigten RI aufweisen (184). Die Messung der LDH und der NLR ist als zusätzliche Untersuchung hilfreich (27). Für uterine Sarkome gibt es einige wenige Studien, die erhöhte LDH-Werte beschreiben (64,126,134). Aber auch degenerierte LM/LM-Varianten/STUMP sollen erhöhte LDH-Werte aufweisen (64). Insgesamt ist die Datenlage hierzu jedoch gering. Generell wird die zusätzliche Messung der LDH zur Differenzierung von LMS und LM empfohlen und als sehr hilfreich angesehen (64,126). Die NLR ist der Quotient aus der Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten dividiert durch die Gesamtzahl der Lymphozyten. Es gibt Studien, die auf eine erhöhte NLR bei uterinen Sarkomen im Vergleich zu LM hindeuten. Eine NLR von > 2.1 bzw. ≥ 2.12 galt als erhöht (33,86).

Eine CT liefert zur Diagnostik keine weiteren Informationen und sollte nur zum Staging bei bereits bekannten LMS durchgeführt werden (CT-Abdomen und Thorax). Zur weiteren Diagnostik bei unklaren Befunden ist eine MRT hilfreich. Die für ein LMS auffälligen Charakteristika sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: MRT-Charakteristika für LMS (95)

T1W	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor mit intermediärer SI oder niedriger SI (v.a. zystische Nekrosen) - verstreut hohe SI (v. a. Einblutungen)
T2W	<ul style="list-style-type: none"> - bei vorrangig intermediärer SI heterogene hypo- (Blutung) u. hyperintense SI - teilweise Abschnitte mit sehr hoher SI (Nekrosen, Zysten)
T1WC	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor mit heterogenem Enhancement - Enhancement als das homogen verstärkende Myometrium - Nekrosen und Zysten keine Verstärkung, häufig irreguläre Ränder

Das LMS ist ein aggressiver Tumor mit einer schlechten Prognose. In einer norwegischen Studie mit 419 eingeschlossenen Patienten betrug die 5 Jahres-Überlebensrate selbst im Stadium I nur 51 % (1). Der wichtigste Prognosefaktor ist altersunabhängig das Tumorstadium (4,58,61). Andere Prognosefaktoren sind das Alter, die Tumorgöße und der Mitoseindex (1,124,216). Auch die LMR scheint ein Prognosefaktor zu sein. In einer

Studie zum Weichteilsarkom unter Einschluss von LMS zeigte sich, dass eine niedrige LMR signifikant mit einer schlechteren Prognose verbunden war (186). Die Metastasierung erfolgt beim LMS vor allem hämatogen, eine lymphogene Ausbreitung spielt kaum eine Rolle. Am häufigsten finden sich Metastasen in Lunge mit 65 % und Leber mit 23 %, sie sind jedoch auch in Nieren, Gehirn und im Knochen zu finden (158).

Therapie der Wahl ist eine totale HE ohne Uterusverletzung (46,47,73,136). Ein Morcelllement führt zu einer Verschleppung von Tumorzellen und bewirkt eine deutliche Prognoseverschlechterung (50,51,147,153). Aber auch auf ein scharfes Ankrallen des Uterus und die Verwendung eines Uterusmanipulators sollte verzichtet werden. Bei Tumoren, die auf den Uterus beschränkt sind, können bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden (58,84). Da die Metastasierung des Tumors überwiegend hämatogen erfolgt, bewirkt eine pelvine und paraaortale LNE keine Prognoseverbesserung und wird nicht empfohlen (115). Makroskopisch suspekte LK sollten dennoch entfernt werden (47). Weder für eine Radio- und Chemotherapie, noch für eine HRT existieren momentan für die R0 oder R1-Resektion gesicherte Daten für einen Vorteil im Gesamtüberleben (4,47,59,73,99,100,136,159). Bei Rezidiven oder Metastasen scheint allein die chirurgische Komplettresektion, mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein (117,118).

2.2.2 Stromale Tumoren:

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2014 werden die stromalen Tumoren in den endometrialen Stromaknoten (ESK), das low grade endometriale Stromasarkom (LG-ESS), das high grade endometriale Stromasarkom (HG-ESS) und das undifferenzierte uterine Sarkom (UUS) eingeteilt (38,141).

Die Einteilung wurde im Laufe der Zeit mehrmals geändert. Ursprünglich wurde nur zwischen LG- und HG-ESS unterschieden. Hierbei erfolgte die Einteilung vorrangig anhand des Mitoseindex und Tumoren mit < 10 M/10 HPF galten als LG- und mit ≥ 10 M/10 HPF als HG-ESS. Da jedoch die Prognose nicht zwangsläufig mit der Anzahl der Mitosen korreliert erfolgte daraufhin die Einteilung anhand des Grades der Atypien, der zytologischen Pleomorphie und des Vorhandenseins von TCN in das endometriale Stromasarkom (ESS) und das undifferenzierte endometriale Sarkom (UES) mit der deutlich

ungünstigeren Prognose. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2014 teilt erneut in ein LG- und ein HG-ESS unter Aufnahme eines UUS ein. Dieser Wechsel in den Klassifizierungen schränkt die bestehenden Studien in Ihrer Aussagekraft erheblich ein.

2.2.2.1 Low grade endometriales Stromasarkom:

Die Häufigkeit des LG-ESS liegt in Nordeuropa bei 0,3/100000 Frauen (98). Das mediane Erkrankungsalter ist mit 42-52 Jahren früher, als beim LMS und die Frauen sind häufig noch prämenopausal (14,29,210). Nach den Daten des DKSM liegt das mediane Alter der Frauen bei 46 Jahren und 82 % der Frauen sind prämenopausal (91). Afroamerikanische Frauen sollen häufiger erkranken, als kaukasische Frauen (121). Die gleichen genetischen Veränderungen (102,138) und Expression immunhistochemischer Marker (38) sprechen dafür, dass der endometriale Stromaknoten eine Art Vorstufe des LG-ESS ist. Bei der Tumorentstehung scheinen Faktoren, die mit einem hohen Östrogenspiegel einhergehen eine Rolle zu spielen. Auch tumoreigene Aromatasen sind in der Lage Östrogene selbst zu synthetisieren (161). Die Entstehung aus einer Endometriose wurde ebenfalls beschrieben (48,88). Wie bei allen Sarkomen, gehört eine Tamoxifeneinnahme zu den Risikofaktoren. Einen weiteren Risikofaktor soll eine vorangegangene Beckenradiatio darstellen (211). Wie für das LMS gelten für die Stromasarkome die in der Tabelle 2 aufgeführten neuen Stadieneinteilung nach FIGO und IUCC von 2009. Makroskopisch ähnelt das LG-ESS einem gewöhnlichen LM und liegt meist intramural, bei submuköser Lage können sie auch einem Polypen oder gestielten LM ähneln. Deswegen werden zwischen 69 und 75 % der LG-ESS primär als LM operiert (14,91,165,210). Die mediane Tumorgroße ist geringer als beim LMS und liegt bei ungefähr 5,5 cm (91). Von der Konsistenz ist der Tumor teilweise weicher, als ein gewöhnliches LM. Die Schnittfläche kann von gelblich, gelblich-bräunlich bis rosig variieren. Zystische Strukturen werden in 14 % der Fälle beobachtet (91), der Nachweis von intratumoralen Nekrosen und Einblutungen ist variabel. Histologisch besteht das LG-ESS aus mesenchymalen Zellen, die an das endometriale Stroma des Endometriums in der Proliferationsphase erinnert (141). Sie können glattmuskuläre Anteile, myxoide Veränderungen, eine Keimstrang-ähnliche Struktur sowie ein pseudoglanduläres Wachstum aufweisen (47). LG-ESS infiltrieren das Myometrium und zeigen häufig eine Blutgefäß-, aber auch eine Lymphgefäßinvasion. Nach Daten des DKSM wird eine Gefäßinvasion in bis zu 30 % der Fälle beobachtet (91). Das histologische Bild ist reich an

Zellen mit ovalen Kernen und wenig Zytoplasma mit schlecht definierten Zytoplasmagrenzen. Signifikante Atypien fehlen (133) und TCN kommen kaum vor. Auch die mitotische Aktivität ist gering ausgeprägt und liegt gewöhnlich > 5 und < 10 M/10 HPF. Das LG-ESS unterscheidet sich nur durch eine Infiltration der Umgebung vom ESK. Die Abgrenzung zum ESK im Abradat oder morcellierten Gewebe kann äußerst schwierig sein. Immunhistochemisch besteht eine starke Expression der ER und PGR von 71-95 % (78, 150). Weitere positive Marker sind CD 10 (127) und häufig WT-1 (39), bei Negativität für h-Caldesmon.

Die Symptome ähneln denen eines gewöhnlichen LM. Blutungsstörungen, wie IMB und PMB sind zwar das häufigste Symptom können jedoch auch fehlen. IMB oder PMB treten besonders dann auf, wenn der Tumor das Cavum erreicht. Dann ist eine HSK und Abrasio indiziert, die jedoch bei häufig intramuraler Lage des Tumors, in 50-59 % einen falsch negativen Befund ergeben (16,91,177). Wegen der Ähnlichkeit zum LM ist die sonographische Diagnostik schwieriger, als beim LMS. Nach Daten des DKSM wurden nur 17 % der LG-ESS als maligne eingestuft und 30 % als auffällig beschrieben (91). Als auffällig gelten die in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien. Dopplersonographisch weisen die LG-ESS eine herdförmig im Tumor verteilte irreguläre Vaskularisation und der RI soll zwischen 0,21-0,42 liegen (81,87,108). Die CT ist für die spezifische Diagnostik nicht geeignet, liefert aber für die Ausbreitungsdiagnostik wertvolle Hinweise (165). In der MRT ist der Tumor in der T1W dem Myometrium gegenüber meist hypo- bis isointens und in der T2W stellt er sich vorrangig hyperintens dar (93).

Die Prognose des LG-ESS ist insgesamt gut. Nach SEER-Daten von 356 Pat. (Tumorstadien vor 2009) betrug die 5-Jahres Überlebensrate in den Stadien I und II 96 % und in den Stadien II bis IV 92 % (171). Wie auch beim LMS ist der wichtigste Prognosefaktor des LG-ESS das Tumorstadium (6,57). Weitere Prognosefaktoren sind das Alter (29,57,171) und Nulliparität (6). Rezidive treten vorrangig im Becken und in der Bauchhöhle auf. Lungenmetastasen sind eher selten. Teilweise treten Rezidive noch nach Jahrzehnten auf.

Die Therapie der Wahl ist ein totale HE ohne Organverletzung mit Entfernung beider Adnexe (51). Der tatsächliche Einfluss der beidseitigen Adnexektomie auf das

Gesamtüberleben ist jedoch nicht eindeutig geklärt. Nach retrospektiven Studien soll das Belassen der Ovarien bei prämenopausalen Pat. das Rezidivrisiko signifikant erhöhen ohne jedoch Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (8,14,18,22). Nach den aktuellen Empfehlungen der NCCN und dem GCIG-Consensus kann die Entscheidung zur beidseitigen Adnexektomie individuell in Abhängigkeit vom Alter der Pat. getroffen werden (7,136). Da ein LK-Befall keinen Einfluss auf die Prognose zu haben scheint, wird keine pelvine und paraaortale LNE empfohlen (9,17). Für den Nutzen einer adjuvanten CHT oder Strahlentherapie gibt es derzeit keine validen Daten (47). Bei Tumorrest und inadäquat operierten ESS sollte bei positivem HR eine nachfolgende HT durchgeführt werden. Die aktuelle Datenlage spricht für den Einsatz von MPA 200 mg/d (in Deutschland nur als 250 mg-Dosis erhältlich) oder Megestrolacetat 80-160 mg/d. Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit kann ein Aromatasehemmer (Anastrozol 1 mg/d oder Exemestan 25 mg/d oder Letrozol 2,5 mg/d) zum Einsatz kommen. Zur Therapiedauer gibt es momentan ebenfalls keine validen Daten. Es wird ein Zeitraum von 5 Jahren diskutiert (47). Bei einem postoperativen Tumorrest sollte die Behandlung am ehesten bis zum Progress erfolgen (93). Bei einem Rezidiv sollte nach Möglichkeit eine chirurgische Komplettresektion erfolgen. Bei Inoperabilität oder postoperativem Tumorrest, kann eine gezielte Strahlentherapie oder eine palliative Systemtherapie eingesetzt werden (103,202).

2.2.2.2 High grade endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines

Sarkom:

Das HG-ESS und das UUS sind selten. Das Verhältnis der HG-ESS und UUS zusammen zum LG-ESS beträgt etwa 1 zu 2 (91,171). Nach den Daten des DKSM war das Verhältnis zwischen HG-ESS und dem UUS untereinander 55 % zu 45 % (91). Sie treten mit einem medianen Alter von 59-63 Jahren deutlich später auf, als das LG-ESS (91,110,171,188). Unterschiedliche genetische Veränderungen bzw. eine unterschiedliche Genfusion sprechen dafür, dass das HG-ESS nicht aus dem LG-ESS hervorgeht und eine eigenständige Pathogenese hat (YWHE-FAM22 beim HG-ESS, JAZF1-JJAZ1 Genfusion beim LG-ESS) (89,94,111).

Beim UUS liegen wiederum komplexere Chromosomenveränderungen als beim HG-ESS vor (Chromosomenverlängerungen und/oder Verluste) (69). Makroskopisch handelt es sich um polypoide, weiche meist intracavitär gelegene Tumoren, die sehr schnell wachsen und

häufig in sehr kurzer Zeit die Uterusgrenzen überschreiten können. Im Vergleich zum LG-ESS sind die Tumoren pleomorph und weisen zahlreiche Einblutungen, Nekrosen und nicht selten eine Pyometra auf. Eine Verwechslung mit einem LM ist eher selten. Nach Daten des DKSM beträgt die mittlere und mediane Tumorgröße bei Erstdiagnose des HG-ESS 8 bzw. 7,5 cm und die des UUS 12,2 bzw. 11 cm (91). Histologisch lassen sich beim HG-ESS noch Strukturen erkennen, die in irgendeiner Weise an das endometriale Stroma erinnern, während diese beim UUS nicht nachweisbar sind. Beide Tumoren weisen TCN, zahlreiche Mitosen und schwere Atypien auf, die beim UUS deutlich stärker ausgeprägt sind.

Beide Entitäten haben eine deutlich schlechtere Prognose, als das LG-ESS (107,111), die mit zunehmenden Alter noch zunimmt (6,29,57). Auch hier ist der wichtigste Prognosefaktor das Tumorstadium (6). Aufgrund des schnellen Wachstums sind bei Erstdiagnose bereits 52-61 % der Fälle im Stadium III und IV (FIGO vor 2009) (171,188). Im Gegensatz zu den LG-ESS findet beim HG-ESS und UUS eine frühe Metastasierung statt. Die Prognose beim UUS ist noch deutlich schlechter als beim HG-ESS. Ein Stadium IV liegt beim UUS bereits in 30 % und beim HG-ESS in 10 % vor (94). Aufgrund seiner Tumorgröße, dem höheren Tumorstadium bei Erstdiagnose, der extremen Pleomorphie mit fehlender Liniendifferenzierung muss davon ausgegangen werden, dass das UUS das höchste maligne Potential von allen uterinen Sarkomen aufweist (94). Die Therapie der Wahl ist eine THE plus Adnexektomie ohne Tumorverletzung. Die Ovarien können jedoch auch nach den aktuellen NCCN-Guidelines, wenn sie unauffällig sind individuell, in Abhängigkeit vom Alter belassen werden (141). Befallene LK sind zwar mit einer schlechteren Prognose verbunden, aber da eine systematische LNE keine Verbesserung der Prognose bewirkt, wird sie nicht empfohlen. Es liegen derzeit keine validen Daten für den Nutzen einer adjuvanten CHT und/oder postoperativen Radiatio auf das rezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben vor (57,143,193).

3. Material und Methoden (M. Köller / C. Riechmann):

Betreffs der Datenerhebung wird auch auf den Abschnitt Fragestellung verwiesen. Für die in der Fragestellung genannten Ziele wurden im Zeitraum von Dezember 2015 bis Oktober 2016 alle Pat.-Daten mit der Einweisungsdiagnose uterines LM im Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt mit Einverständnis prospektiv erfasst und ausgewertet. Vor der

Rekrutierung bzw. Aufnahme in diese Studie haben alle Pat. der Auswertung ihrer Daten schriftlich zugestimmt.

Insgesamt ergaben sich 526 auswertbare Datensätze. Ausgeschlossen wurden für die spezielle LM-Analyse alle Fälle, bei denen der postoperative histologische Befund kein regelrechtes LM ergeben hat. Insgesamt konnten mit der Enddiagnose regelhaftes LM somit 470 Fälle in die weitere Auswertung einbezogen werden.

Die histologische Beurteilung erfolgte in allen Fällen durch das pathologische Institut der Universitätsklinik Frankfurt oder das pathologische Institut Dr. Falk und Kollegen in Frankfurt. Es wurden zunächst folgende Parameter zur umfassenden Charakterisierung der LM erhoben und in einer Excel-Tabelle erfasst:

- Alter bei der Operation
- Menopausestatus
- gynäkologische Symptomatik bzw. Befunde (auffälliges Wachstum, IMB, HMB, Dysmenorrhoe, PMB, Unterbauchschmerzen, Druckgefühl)
- bestehende primäre Sterilität bzw. Kinderwunsch
- Tamoxifenexposition, medikamentöse Therapie mit UPA, GnRH-Analoga und Gestagenen, interventionelle Therapie
- Angabe Solitärtumor oder multiple LM
- präoperativer LDH-Wert, weißes Blutbild mit Bestimmung der NLR und LMR, sowie Thrombozyten, TLR
- organerhaltende Voroperationen wegen LM, STUMP oder MALM, LMBK bzw. ZLM
- ektope LM
- auffälliger sonographischer Befund
- Analyse des sonographischen Befundes (zystischen Strukturen, Nekrosen oder Degeneration, Dopplersonographie)
- Art der Operation und Tumorextraktion (Morcellement /abdominale- /vaginale Extraktion)
- intraoperative Tumorverletzung ja /nein

Um die in der Fragestellung genannten vergleichenden Auswertungen zu ermöglichen, war es erforderlich, die als relevant erachteten LM-Kriterien in Schemata zu integrieren, die gleichermaßen bei den LM (45,105) und den uterinen Sarkomen der anderen Arbeitsgruppen (106,113,120,125,168,175,204) der PFGS des DKSM zur Anwendung kommen bzw. gekommen sind. Die erhobenen Daten dieser Promotion wurden daher fortlaufend der Zentrale der PFGS zugeleitet. Sie bildeten dort zusammen mit den Erkenntnissen aus der Promotion Dennis/Lehr (45) die Grundlage für die Erstellung von zwei Excel-Tabellen: Grunddaten und Befundkombinationen. Diese Tabellen wurden dann in diese Promotion integriert und zur direkten Berechnung bzw. Validierung des LMS-Scores durch das DKSM verwendet. In den Excel-Tabellen Grunddaten und Befundkombinationen wurden die für den Score relevanten Variablen als metrische Werte (Alter, Tumorgroße, LDH-Wert, NLR und LMR) oder kategoriale Werte erfasst. Letztere wurden mit 0 bzw. 1 verschlüsselt. Fehlende Daten wurden mit -1 codiert. Dabei wurden nachfolgende Variablen erfasst:

- Entität (0 für LM, hier praktisch für alle Fälle zutreffend)
- Rekrutierung (0 retrospektiv, 1 prospektiv)
- Alter (metrisch)
- Alter ≥ 50 Jahre (0/1)
- Prämenopause (0/1)
- Postmenopause (0/1)
- IMB in der Prämenopause (0/1)
- Blutung Postmenopause (0/1)
- Alter ≥ 50 Jahre plus IMB in Prämenopause oder Blutung in Postmenopause (0/1)
- gegenwärtige oder anamnestische Tamoxifen Exposition (0/1)
- Versagen einer medikamentösen Therapie unmittelbar vorangegangen oder Indikation zur Operation (0/1)
- vorangegangene Operation wegen eines atypischen glattmuskulären Tumors (STUMP) oder mitotisch aktiven Leiomyoms oder bizarren Leiomyoms oder eines zellreichen Leiomyoms (0/1)
- Sonographie (0 unauffällig, 1 auffällig)
- auffällige/verdächtige Sonographie und Tumordurchmesser ≥ 5 cm

- Alter ≥ 50 Jahre und Tumordurchmesser ≥ 5 cm
- tumorbedingte Symptome (außer Blutungsstörungen und Dysmenorrhoe) (0/1)
- $\emptyset \geq 5$ cm plus auffällige Sonographie (0/1)
- auffälliges bzw. schnelles Wachstum (0/1)
- auffälliges Wachstum mit tumorbedingten Symptomen (0/1)
- auffälliges Wachstum bei ≥ 45 Jahre (0/1)
- auffälliges Wachstum bei Tumor $\emptyset \geq 5$ cm (0/1)
- Solitärtumor (0/1)
- Tumordurchmesser in cm (metrisch)
- Tumor $\emptyset \geq 8$ cm (0/1)
- Tumor auffällig weich (0/1)
- LDH gemessener Wert (metrisch)
- NLR errechneter Wert (metrisch)
- LMR errechneter Wert (metrisch)
- Nekrosen (0 makroskopisch pathologisch-anatomisch nicht nachgewiesen, 1 nachgewiesen)
- Zysten (0 makroskopisch pathologisch-anatomisch nicht nachgewiesen, 1 nachgewiesen)
- Degeneration (0 makroskopisch pathologisch-anatomisch nicht nachgewiesen, 1 nachgewiesen)
- Doppler-Sonographie RI im Tumor (metrisch)
- Doppler-Sonographie Vaskularisierung (0 insgesamt fehlende oder sehr gering, 1 vorrangig peripher, 2 vorwiegend zentral, 3 peripher und zentral)
- Doppler-Sonographie sehr starke Vaskularisierung (0 keine, 1 besonders starke Vaskularisierung)

Ein sonographischer Befund wurde als „auffällig (1)“ verschlüsselt, wenn er präoperativ erhoben wurde und sich Hinweise gefunden haben, die für ein uterines Sarkom (s. Tab. 4) gesprochen haben.

Wurde eine Sonographie nicht oder ausschließlich postoperativ durchgeführt, wurden die entsprechenden Fälle mit -1 verschlüsselt.

Um reale Ergebnisse generieren zu können, wurden alle ungenauen bzw. nicht rekonstruierbaren Angaben aus der entsprechenden speziellen statistischen Auswertung dieser Variablen ausgeschlossen bzw. mit -1 codiert, ohne den Fall insgesamt zu eliminieren. Für die meisten Befunde bzw. Parameter wurden jeweils der Mittelwert und der Median bestimmt. Die Berechnung der statistischen Daten erfolgte mittels der Computersoftware Excel und mittels SPSS.

4. Methodenkritik (M. Köller / C. Riechmann):

Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt in der hohen Zahl von 470 LM-Fällen aus einer stationären operativ tätigen gynäkologischen Einrichtung. Dies hat jedoch möglicherweise zur Folge, dass ein selektiertes Pat.-Kollektivs vorliegt, das sich von ambulant operierenden Einrichtungen unterscheidet. Dieser Problematik soll daher in der vorliegenden Promotion nachgegangen (s. Fragestellung).

Insgesamt handelt es sich ausschließlich um operierte Pat., Frauen, die nicht operiert wurden, wurden nicht miterfasst. Der wesentliche Grund dafür besteht darin, dass von letztgenannten Fällen kein endgültiger histologischer Befund vorliegt. Diese Fälle können jedoch ein deutlich anderes Symptombild bzw. andere Befunde als operierte Pat. aufweisen. Dieser Bias wird dadurch ausgeglichen, dass es bei den für den Score analysierten LMS gleichfalls ausschließlich um operierte Pat. handelt.

Bei der vorliegenden Promotion handelt es sich um eine durchgehend prospektive Analyse. Bias durch eine retrospektive Untersuchung konnten somit von vorne herein ausgeschlossen werden. Dennoch können einige Angaben zu den Befunden und Symptomen insbesondere aus der Anamnese unpräzise sein und/oder sich nicht exakt auf die allgemein akzeptierten Definitionen beziehen, weil letztere dem primär behandelnden bzw. zuweisenden Arzt nicht oder nur unvollständig bekannt sind. Das betrifft v. a. die Einweisungsdiagnose „auffälliges oder schnelles LM-Wachstum“, die sich in einer stationären Einrichtung bei retrospektiver Erhebung nicht immer präzise rekonstruieren lässt. Das kann in einigen Fällen auch für eine prospektive Untersuchung zutreffen. Hinzu kommt, dass vier unterschiedliche Definitionen existieren (28,44,149,152). Ein dokumentiertes schnelles oder auffälliges Wachstum war dementsprechend in den Unterlagen nur ausnahmsweise mittels einer Definition oder durch exakte Messdaten

unterlegt. Da bisher keine der genannten Definitionen allgemein akzeptiert ist, sollte aus klinischer Sicht, von einem schnell wachsenden Tumor bzw. einem auffälligen Wachstum immer dann ausgegangen werden, wenn der beobachtende bzw. einweisende Arzt eine rasche, bzw. auffällige Größenprogredienz beschrieben hat (97). Mit Unterschieden in der Befundinterpretation muss gerechnet werden. Sie hängt auf der einen Seite von der klinischen und sonographischen Erfahrung des Arztes, von der Befunderhebung durch verschiedene Untersucher und von der Häufigkeit des Arztbesuchs ab. Auf der anderen Seite sind die genannten Bias für alle untersuchten LM und Sarkome identisch, so dass ein Vergleich zwischen den unterschiedlichen Tumoren dennoch möglich ist.

Betreffs der Größe des Primärtumors lagen in den pathologisch-anatomischen Berichten in Einzelfällen ungenaue Angaben vor. Dies betraf v. a. morcellierte Tumoren. In diesen Fällen wurde der Durchmesser aus den Angaben zur Sonographie bzw. anderer bildgebender Methoden, dem OP-Bericht und den pathologisch-anatomisch beschriebenen makroskopischen Befunden rekonstruiert. Demgegenüber stehen eindeutige Daten wie das Alter der Pat. und die durchgeführte OP.

Die histologische Aufarbeitung der jeweiligen Präparate erfolgte in dem pathologischen Institut der Universitätsklinik Frankfurt und dem pathologischen Institut Dr. Falk und Kollegen in Frankfurt. Da es sich zum Teil nicht um auf glattmuskuläre Tumoren spezialisierte pathologische Institute handelt kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass insbesondere seltene Entitäten, wie z.B. atypische glattmuskuläre Tumoren (STUMP), MALM, LMBK und ZLM nicht immer eindeutig klassifiziert wurden.

5. Ergebnisse:

Von insgesamt 526 Fällen (470 LM, 48 LM-Varianten und 8 uterine Sarkome), die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden 521 Pat. unter der Diagnose eines LM operiert, davon hatten 470 Pat. ein LM (90,21 %), 46 eine LM-Variante (8,83 %) und 5 ein uterines Sarkom (0,96 %).

5.1. Leiomyome (M. Köller):

Alter der Patientinnen

Das Alter der LM-Pat. zum Zeitpunkt der Operation betrug im Median 43,5 und im Mittel 42,5 Jahre ($SD: 7,75$; Varianz: 60,00). Während keine Pat. jünger als 20 Jahre war, waren 78 Pat. über 50 Jahre alt (16,63 %). 20 Pat. befanden sich in der Postmenopause (4,28 %) und keine davon war jünger als 50 Jahre. Die meisten Operationen wurden zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr durchgeführt (30 %) (s. Abb. 1).

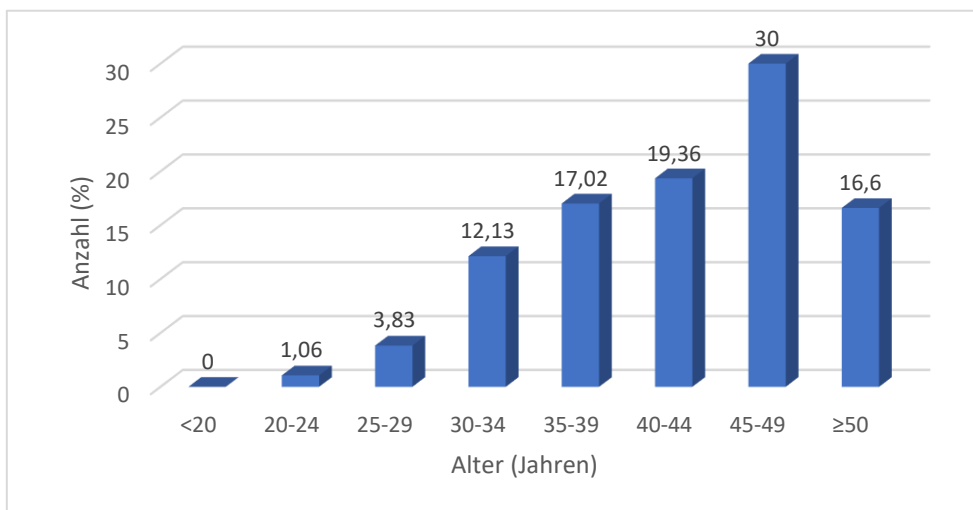


Abbildung 1: Altersverteilung der Leiomyompatientinnen zum Zeitpunkt der Operation

Beschwerden:

Insgesamt waren 243 von 470 Frauen symptomatisch (51,7 %). 233 der 450 prämenopausalen (51,77 %) und 10 von 20 postmenopausalen Pat. (50 %) waren symptomatisch.

Bei den prämenopausalen Frauen war HMB mit 65,78 % das häufigste Symptom, gefolgt von Dysmenorrhoe mit 44,44 %. 66 von 450 prämenopausalen Pat. gaben an eine IMB zu

haben (14,67 %) und 7 von diesen Pat. waren 50 Jahre oder älter (1,56 %). Eine PMB betraf 7 von den 20 postmenopausalen Pat. (35 %).

Ein Druckgefühl gaben 41,11 % und UB-Schmerzen 25,78 % der prämenopausalen Pat. an. In der Postmenopause betrug der Anteil an Pat. mit Druckgefühl 35 %, und mit UB-Schmerzen 40 %. Keine Beschwerden hatten in der Prämenopause 11,56 % und in der Postmenopause 30 %. Eine primäre Sterilität bestand bei 23,56 % und Kinderwunsch bei 34,89 % der prämenopausalen Pat. (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Symptome der Leiomyompatientinnen jeweils bezogen auf die Prä- und Postmenopause

Symptome	Prämenopause		Postmenopause	
	n	%	n	%
Pat.	450	95,74	20	4,26
starke Blutung (HMB)	296	65,78	0	0
intermenstruelle Blutung (IMB)	66	14,67	0	0
Postmenopauseblutung	0	0	7	35
Dysmenorrhoe	200	44,44	0	0
Druckgefühl	185	41,11	7	35
Unterbauchschmerzen	116	25,78	8	40
keine Beschwerden	52	11,56	6	30
Kinderwunsch	157	34,89	0	0
primäre Sterilität	106	23,56	0	0

Schnelles Wachstum:

81 von den 470 Pat. (17,23 %) kamen mit der Diagnose „schnelles Wachstum“ zur Aufnahme. Prämenopausal waren davon 78 (96,3 %) und postmenopausal 3 Pat. (3,7 %). 15 % aller postmenopausalen Frauen und 17,33 % der prämenopausalen Frauen wiesen ein schnelles Wachstum auf. Bezogen auf alle LM-Pat. betrug der Anteil der betroffenen postmenopausalen Frauen 0,64 %.

Die Altersverteilung der LM-Pat. mit der Diagnose „schnelles Wachstum“ entsprach der Altersverteilung aller LM-Pat. Die meisten Pat. waren in einem Alter von 45-49 Jahren (s. Tab. 7)

Tabelle 7: Altersverteilung der Leiomyompatientinnen mit schnellem Wachstum

Alter in Jahren	schnelles Wachstum		% bezogen auf das Gesamtkollektiv der Leiomyome (n = 470)
	n	%	%
alle	81	100	17,23
< 20	0	0	0
20-24	0	0	0
25-29	3	3,7	0,64
30-34	9	11,11	1,91
35-39	16	19,75	3,4
40-44	16	19,75	3,4
45-49	27	33,33	5,74
≥ 50	10	12,35	2,13

Tabelle 8: Tumorgroße der Leiomyome (LM) mit schnellem Wachstum und ohne schnelles Wachstum im Vergleich

Tumorgroße (cm)	LM mit schnellem Wachstum		LM ohne schnelles Wachstum		alle LM	
	n = 81	(%)	n = 389	(%)	n = 470	(%)
< 2	0	0	15	3,86	15	3,19
≥ 2, < 3	3	3,7	33	8,48	36	7,66
≥ 3, < 4	7	8,64	55	14,14	62	13,19
≥ 4, < 5	9	11,11	55	14,14	64	13,62
≥ 5, < 6	16	19,75	87	22,37	103	21,91
≥ 6, < 7	7	8,64	43	11,05	50	10,64
≥ 7, < 8	17	20,99	34	8,74	51	10,85
≥ 8, < 10	12	14,81	39	10,03	51	10,85
≥ 10, < 15	9	11,11	24	6,17	33	7,02
≥ 15	1	1,23	3	0,77	4	0,85

Insgesamt betrug die Tumorgroße der LM mit schnellem Wachstum im Mittel 6,46 cm und die der LM ohne schnelles Wachstum 5,35 cm. Bei allen LM zusammen betrug die mittlere

Tumorgröße 5,54 cm. Während die häufigste Tumorgröße der LM ohne schnelles Tumorstadium mit 22,37 % bei ≥ 5 und < 6 cm lag, lag sie bei den LM mit schnellem Wachstum mit 20,99 % bei ≥ 7 und < 8 cm. Wie zu erwarten überwiegen bei einer Tumorgröße ≥ 8 die LM mit schnellem Wachstum und bei einer Tumorgröße < 5 die LM ohne schnelles Wachstum (s. Tab. 8).

Tumorgröße und degenerative Veränderungen

Bei den LM mit degenerativen Veränderungen unterschieden die Pathologen zwischen leichten und schweren degenerativen Veränderungen oder sie beschrieben nur „degenerative Veränderungen“ ohne Festlegung, ob schwer oder leicht.

Während die Tumorgröße aller LM-Pat. im Mittel 5,54 cm und im Median 5 cm betrug (SD : 2,59; Varianz: 6,71), lag sie bei den LM-Pat. mit schweren degenerativen Veränderungen im Mittel bei 6,95 cm und im Median bei 6,5 cm (SD : 3,29; Varianz: 10,85). Der Unterschied zwischen der Tumorgröße der LM-Pat. ohne und mit starken degenerativen Veränderungen war signifikant ($p = 0,0049$). Die LM mit keinen, leichten und unbestimmten regressiven Veränderungen lagen mit einem Mittelwert von 5,24 bis 5,61 cm dicht beieinander, der Medianwert betrug bei allen 5 cm (s. Tab. 9 und Abb. 2).

Tabelle 9: Tumorgröße von Leiomyomen ohne und mit degenerativen Veränderungen

Tumorgröße (cm)	alle Pat.	degenerative Veränderungen			
		keine	leichte	schwere	nicht festgelegt/ unbestimmt*
n =	470	250	125	40	55
Mittelwert	5,54	5,34	5,61	6,95	5,24
Median	5	5	5	6,5	5
Max	19	19	19	18	11
Min	1	1	1	2,4	2,4

(*von den Pathologen weder als schwer, noch als leichte degenerative Veränderung beschrieben)

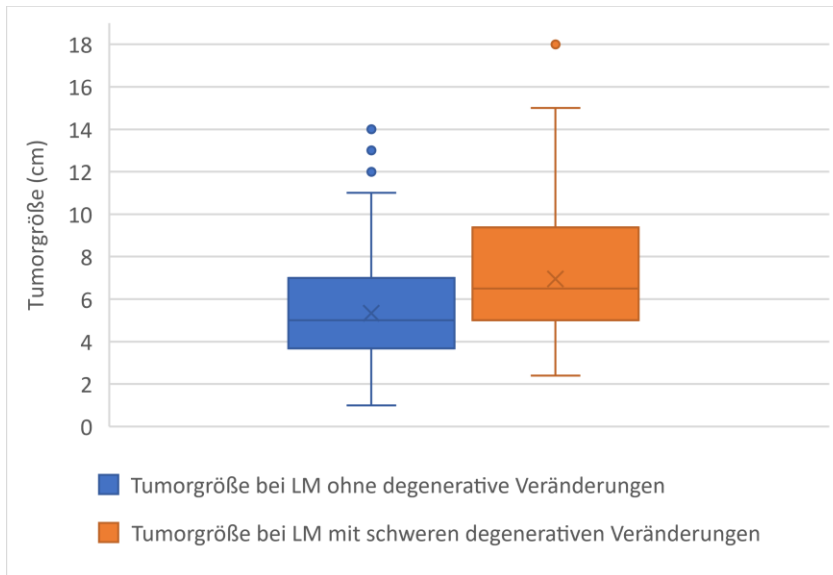


Abbildung 2: Tumorgröße bei Leiomyomen (LM) ohne und mit schweren degenerativen Veränderungen

Solitäre und multiple LM

Von insgesamt 470 Pat. hatten 167 einen Solitärtumor (35,53 %) und 303 multiple LM (64,47 %). Die meisten solitären LM kamen im Alter von 35-39 Jahren vor (24,7 %). Bei den multiplen LM lag der Häufigkeitsgipfel wie auch bei allen LM im Alter von 45-49 Jahren (35,65 %) (s. Tab. 10).

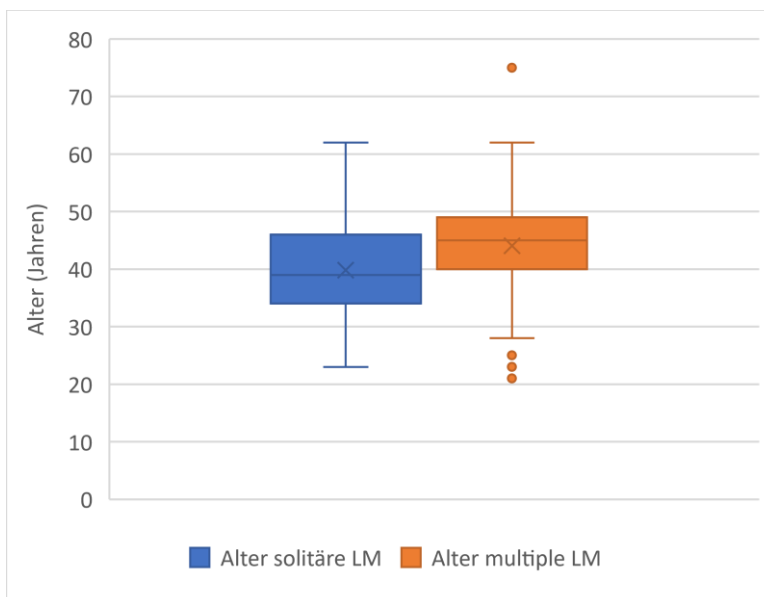


Abbildung 3: Alter der Leiomyompatientinnen (LM) mit solitären oder multiplen Tumoren

Tabelle 10: Altersverteilung bei solitären und multiplen Leiomyomen (LM)

Alter in Jahren	alle LM		solitäre LM		multiple LM	
4	n	%	n	%	n	%
alle	470	100	167	35,53	303	64,47
< 20	0	0	0	0	0	0
20-24	5	1,06	3	1,8	2	0,66
25-29	18	3,83	13	7,78	5	1,65
30-34	57	12,13	28	16,77	29	9,57
35-39	80	17,02	42	25,15	38	12,54
40-44	91	19,36	28	16,77	63	20,79
45-49	141	30	33	19,76	108	35,64
≥ 50	78	16,6	20	11,98	58	19,14

Während die Pat. mit einem Solitärtumor im Mittel ein Alter von 39,84 Jahren und im Median von 39 Jahren hatten (Min. 23 Jahre, Max. 62 Jahre) (*SD*: 8,08, Varianz: 65,21), lag das Alter bei den Pat. mit 2 oder mehreren LM im Mittel bei 44,04 und im Median bei 45 Jahren (Min. 21 Jahre, Max. 75 Jahre) (*SD*: 7,14, Varianz: 50,97). Der Altersunterschied zwischen den LM-Pat. mit Solitärtumor und multiplen LM war hochsignifikant ($p = 1,74 \times 10^{-6}$) (s. Abb. 3).

Bei der Tumorgröße hatten von den 167 Pat. mit solitären LM (20,36 %), wie auch von den 303 mit multiplen LM (22,77 %) die meisten eine Größe von ≥ 5 bis < 6 cm. Dies entspricht auch der häufigsten Tumorgröße aller Pat. Von den 303 Pat., die präoperativ als multipel beschrieben worden sind, wurde bei der Tumorgröße nur der Durchmesser des größten LM dokumentiert. Von diesen waren 59, 4 % ≥ 5 cm, 16,83 % ≥ 8 cm und 7,26 % ≥ 10 cm. Die solitären LM waren insgesamt etwas größer und hatten in 62,33 % der Fälle eine Tumorgröße ≥ 5 cm, in 18,93 % ≥ 8 cm und in 7,87 % ≥ 10 cm (s. Tab. 11).

Im Mittel lag die Tumorgröße der Solitärtumoren bei 5,71 cm und im Median bei 5,5 cm (Min: 1 cm, Max: 19 cm) und bei den multiplen LM im Mittel 5,44 und im Median bei 5 cm (Min: 1 cm, Max: 18 cm).

Tabelle 11: Tumorgröße solitärer und multipler Leiomyome (LM) im Vergleich

Tumorgröße (cm)	alle LM		solitäre LM		multiple LM	
alle	n=470	(%)	n=167	%	n=303	%
< 2	15	3,19	7	4,19	8	2,64
≥ 2, < 3	36	7,66	14	8,38	22	7,26
≥ 3, < 4	62	13,19	19	11,38	43	14,19
≥ 4, < 5	64	13,62	14	8,38	50	16,5
≥ 5, < 6	103	21,91	34	20,36	69	22,77
≥ 6, < 7	50	10,64	25	14,97	25	8,25
≥ 7, < 8	51	10,85	16	9,58	35	11,55
≥ 8, < 10	52	11,06	23	13,77	29	9,57
≥ 10, < 15	33	7,02	14	8,38	19	6,27
≥ 15	4	0,85	1	0,6	3	0,99

Medikamentöse und interventionelle Vortherapie

Von den insgesamt 470 LM-Pat. erhielten vor dem Eingriff 72 Pat. eine Gestagentherapie (15,32 %), 50 eine UPA-Therapie (10,64 %), keine eine Therapie mit GnRH-Analoga und 1 Pat. eine interventionelle Therapie mit hochfokussiertem Ultraschall (0,21 %). Von den 50 Pat., die vor der Operation UPA erhielten, erfolgte bei 10 Pat. die Einweisung wegen frustrierender Therapie. Bei diesen Pat. bestanden trotz der UPA-Therapie Blutungen, die Größe des LM blieb gleich oder nahm sogar zu. Bezogen auf alle 470 Pat. lag der Anteil der Pat. mit erfolgloser UPA-Therapie bei 2,13 %, bezogen auf alle Pat., die eine UPA-Therapie erhielten betrug der Anteil 20 %.

Voroperationen

52 der 470 LM-Pat. hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits eine ME als Voroperation (11,06 %). Bei 45 der 52 voroperierten Pat. konnte das histologische Ergebnis eruiert werden. Es handelte sich histologisch bei 40 Pat. um ein gewöhnliches LM (88,89 %) und bei 5 um eine LM-Variante (11,11 %). Unter den LM-Varianten waren 4 ZLM und ein LMBK.

6 Pat. wiesen bei der durchgeführten Operation ektope LM auf (1,28 %). 4 dieser Pat. hatten vor der Operation eine laparoskopische ME mit Morcellement (66,67 %) und eine Pat. eine abdominale ME. Eine Pat. war nicht voroperiert, hatte aber 2 Schwangerschaften ausgetragen (s. Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen, Fall 2).

Operative Verfahren

426 der 470 LM-Pat. wurden laparoskopisch operiert (90,64 %), 34 Pat. wurden hysteroskopisch (7,23 %), 9 von abdominal (1,91 %) und 2 Pat. von vaginal operiert (0,43 %). Von den laparoskopisch operierten Pat. erhielten 357 ein Morcellement (75,96 %), in 4 Fällen wurde das Präparat im Endobag morcelliert. Von den Morcellement-Pat. waren 50 Frauen (14,01 %) 50 Jahre oder älter. Von insgesamt 78 Pat., die zum Zeitpunkt der Operation 50 Jahre oder älter waren erhielten somit 64,1 % bei der Operation ein Morcellement.

Insgesamt erhielten 197 eine laparoskopische ME (41,91 %), 105 eine TLH (22,34 %) und 123 eine SCH (26,17 %). 66 der 105 Pat., die eine TLH erhielten konnten vaginal extrahiert werden (62,86 %). 3 Pat. erhielten eine abdominale HE (0,64 %), 6 eine abdominale ME (1,28 %) und 2 eine vaginale HE (0,43 %). Bei jeweils einer TLH und laparoskopischen ME erfolgte die Bergung über eine Mini-Laparotomie (0,21 %). Bei 6 postmenopausalen Pat. wurde zusätzlich eine Adnexektomie durchgeführt (1,28 %) (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Verteilung der Operationen bei den Leiomyompatientinnen

Operationsmethode	n	%
laparoskopische Myomenukleation	187	39,79
hysteroskopische Myomenukleation	34	7,23
totale laparoskopische Hysterektomie	104	22,13
suprazervikale Hysterektomie	123	26,17
abdominale Hysterektomie	3	0,64
abdominale Myomenukleation	6	1,28
vaginale Hysterektomie	2	0,43
hysteroskopische und laparoskopische Myomenukleation	9	1,91
laparoskopische Myomenukleation, Mini-Laparotomie	1	0,21
totale laparoskopische Hysterektomie, Mini-Laparotomie	1	0,21

5.2 Leiomyomvarianten und STUMP (M. Köller / C. Riechmann)

Von 48 Pat. mit einer LM-Variante hatten 36 ein ZLM (75 %), 4 ein MALM (8,33 %) und 5 Pat. ein LMBK (10,42 %). Des Weiteren kamen ein LLM (2,08 %), ein ALM (2,08 %) und ein MLM (2,08 %) vor. Von den 48 Pat. mit einer LM-Variante wurden 46 (95,83 %) unter der Diagnose eines LM aufgenommen und operiert. Das ALM und ein ZLM wurden präoperativ als malignomverdächtig eingestuft. Bezogen auf alle 521 Pat., die unter der Diagnose eines LM operiert wurden hatten somit 6,72 % ein ZLM, 0,77 % ein MALM, 0,96 % ein LMBK und jeweils 0,19 % ein LLM und MLM.

Ein STUMP fand sich nicht, jedoch wurde ein Tumor zunächst als STUMP bezeichnet, aber in der Referenzpathologie in ein ZLM mit vermehrter zytologischer Aktivität umbenannt (s. Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen; Fall 9).

5.2.1 Zellreiche Leiomyome (s. auch Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen; Fall 3)

Alter der Patientinnen

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug bei den 36 ZLM im Mittel 43,67 und im Median 46 Jahre (SD : 8,10; Varianz: 65,77 %). Die älteste Pat. hatte zum Zeitpunkt der Operation ein Alter von 65 und die jüngste von 29 Jahren. Beim LM lag es im Mittel bei 42,54 Jahren und im Median 43,5 Jahren. Auch wenn die Pat. mit ZLM im Mittel und im Median älter waren, als die Pat. mit LM war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,4244$) (s. Abb. 4). Während bei den LM die meisten Operationen im Alter von 45-49 durchgeführt wurden (30 %), hatten die Pat. mit ZLM die meisten Eingriffe in einem Alter von 50 Jahren und älter (27,78 %) (s. Abb. 5).

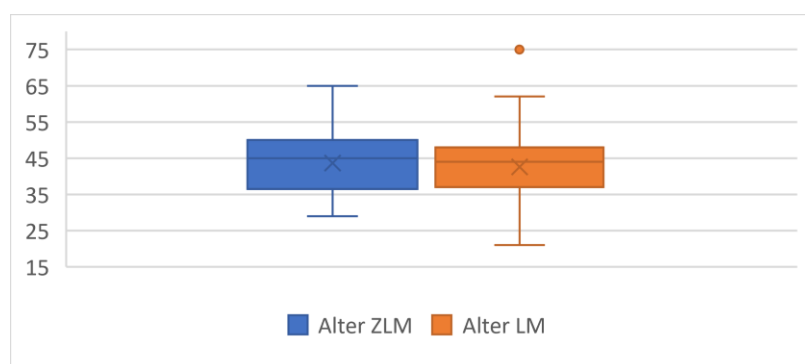


Abbildung 4: Alter zum Zeitpunkt der Operation aller Patientinnen mit zellreichen Leiomyomen (ZLM) ($n = 36$) und Leiomyomen (LM) ($n = 470$)

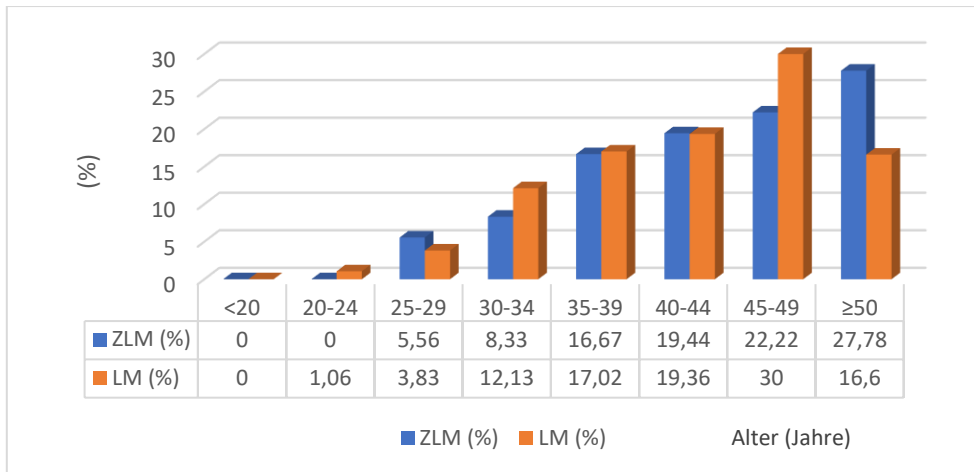


Abbildung 5: Prozentuale Altersverteilung von zellreichen Leiomyomen (ZLM) und Leiomyomen (LM) im Vergleich

Beschwerden:

Von den 36 ZLM waren zum Zeitpunkt der Operation 32 Pat. prämenopausal (88,89 %) und 4 Pat. befanden sich in der Postmenopause (11,11 %).

Tabelle 13: Symptome der prä- und postmenopausalen Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und zellreichen Leiomyomen (ZLM) im Vergleich

Symptome	Prä-menopause LM		Post-menopause LM		Prä-menopause ZLM		Post-menopause ZLM	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pat.	450	95,74	20	4,26	32	88,89	4	11,11
starke Blutung (HMB)	296	65,78	0	0	17	53,13	0	0
intermenstruelle Blutung (IMB)	66	14,67	0	0	3	9,38	0	0
Postmenopauseblutung	0	0	7	35	0	0	2	50
Dysmenorrhoe	200	44,44	0	0	13	40,63	0	0
Druckgefühl	185	41,11	7	35	15	46,88	2	50
Unterbauchschmerzen	116	25,78	8	40	8	25	2	50
keine Beschwerden	52	11,56	6	30	6	18,75	0	0
Kinderwunsch	157	34,89	0	0	11	34,38	0	0
primäre Sterilität	106	23,56	0	0	13	40,63	0	0

Wie bei den LM-Pat. war bei den prämenopausalen Pat. mit ZLM das häufigste Symptom die HMB (53,13 %). Als zweithäufigstes Symptom wurde hier Druckgefühl angegeben (46,88 %), dicht gefolgt von der Dysmenorrhoe (40,63 %). IMB wiesen bei den Pat. mit ZLM nur 9,38 % und bei den LM-Pat. 14,67 % auf. Keine Beschwerden hatten bei den Pat. mit ZLM 18,75 % und bei den Pat. mit LM nur 11,56 %. Von den 4 postmenopausalen Pat. mit ZLM wiesen jeweils die Hälfte eine PMB, Druckgefühl und Unterbauchschmerzen auf. Keine der postmenopausalen Pat. war symptomlos (s. Tab. 13).

Schnelles Wachstum:

Während bei den Pat. mit LM 17,23 % mit der Diagnose „schnelles Wachstum“ kamen, wiesen bei den Pat. mit ZLM 10 von den 36 ein „schnelles Wachstum“ auf (27,78 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,1124$).

Tabelle 14: Altersverteilung der Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und zellreichen Leiomyomen (ZLM) mit schnellem Wachstum im Vergleich

Alter in Jahren	schnelles Wachstum LM		% bezogen auf das Gesamtkollektiv der LM (n = 470)	schnelles Wachstum ZLM		% bezogen auf das Gesamtkollektiv der ZLM (n = 36)
	n	%	%	N	%	%
alle	81	100	17,06	10	100	27,78
<20	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0
25-29	3	3,7	0,81	0	0	0
30-34	9	11,11	2,44	0	0	0
35-39	16	19,75	3,2	1	10	2,78
40-44	16	19,75	3,41	1	10	2,78
45-49	27	33,33	5,76	2	20	5,56
≥50	10	12,35	2,13	6	60	16,67

Von den 10 Pat. mit schnellem Tumorwachstum waren 8 prämenopausal (80 %) und 2 Pat. postmenopausal (20 %). Bei den Pat. mit einem LM waren von 81 Pat. 78 prä- (96,3 %) und 3 Pat. postmenopausal (3,7 %). Bei den Pat. mit ZLM wiesen 50 % aller postmenopausalen Frauen und 25 % der prämenopausalen Frauen ein auffälliges Wachstum

auf. Bezogen auf alle Pat. betrug der Anteil der betroffenen postmenopausalen Frauen bei den Pat. mit ZLM 5,56 % und bei den LM-Pat. 0,64 %.

Betrachtet man die Altersverteilung der Pat. mit ZLM mit schnellem Wachstum, so waren 6 von den insgesamt 10 Pat. mit schnellem Tumorwachstum 50 Jahre und älter (60 %). Von den 10 Pat. mit einem ZLM, die ein Alter von ≥ 50 Jahren hatten, wiesen 6 ein schnelles Wachstum auf (60 %).

Bei den LM-Pat. betrug der Anteil an Pat. mit schnellem Tumorwachstum, die ein Alter von 50 Jahren und älter aufwiesen nur 10 von 81 Pat. (12,35 %) (s. Tab. 14).

Tumorgröße

Während die Tumorgröße bei den 470 LM im Mittel 5,54 cm betrug (*SD*: 2,59; Varianz: 6,71), lag sie bei den 36 ZLM im Mittel bei 6,38 cm (*SD*: 2,91; Varianz: 8,48). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,0212 signifikant.

Tabelle 15: Verteilung der Tumorgröße bei zellreichen Leiomyomen (ZLM) im Vergleich zu Leiomyomen (LM)

Tumorgröße (cm)	LM		ZLM	
	n	%	n	%
alle	470	100	36	100
< 2	15	3,19	0	0
$\geq 2, < 3$	36	7,66	2	5,56
$\geq 3, < 4$	62	13,19	4	11,11
$\geq 4, < 5$	64	13,62	5	13,89
$\geq 5, < 6$	103	21,91	9	25
$\geq 6, < 7$	50	10,64	2	5,56
$\geq 7, < 8$	51	10,85	3	8,33
$\geq 8, < 10$	52	11,06	5	13,89
$\geq 10, < 15$	33	7,02	5	13,89
≥ 15	4	0,85	1	2,78

Der größte Tumor hatte bei den ZLM einen Durchmesser von 17 cm und der kleinste von 2 cm. Im Median betrug der Tumordurchmesser 6 cm.

Sowohl bei den LM-Pat., als auch bei den Pat. mit ZLM hatten die Meisten eine Tumorgröße von ≥ 5 und < 6 cm mit 21,91 % bzw. 25 %. Unter einer Tumorgröße < 3 überwogen die LM-Pat. und ab einer Tumorgröße von ≥ 8 die Pat. mit ZLM (s. Tab. 15).

Solitäre und multiple Tumoren

Von insgesamt 36 Pat. mit ZLM hatten 15 einen Solitärtumor (41,67 %) und 21 multiple Tumoren (58,33 %). Bei den LM-Pat. machte der Anteil an Solitärtumoren 35,53 % und von multiplen Tumoren 64,47 % aus. Der Anteil an Pat. mit Solitärtumor bei den Pat. mit LM und ZLM unterschied sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,4598$).

Die Pat. mit ZLM und einem Solitärtumor hatten im Mittel ein Alter von 39,25 Jahren und im Median von 39 Jahren, wobei die jüngste 29 Jahre und die älteste Frau 50 Jahre alt war ($SD: 7,28$; Varianz: 53,03). Das Alter bei den Pat. mit 2 oder mehreren LM betrug im Mittel 46,43 Jahre und lag im Median bei 47 Jahren. Hier war die jüngste Pat. 29 und die älteste 65 Jahre alt ($SD: 7,67$, Varianz: 58,76). Dies entspricht auch dem mittleren Alter der LM-Pat., welches bei den Frauen mit einem Solitärtumor 39,84 Jahre und bei den Frauen mit 2 oder mehreren LM 44,04 Jahre betrug.



Abbildung 6: Alter der Patientinnen mit zellreichen Leiomyomen (ZLM) bei solitären und multiplen Tumoren im Vergleich

Bei den Pat. mit ZLM bestand zwischen dem Alter bei solitären und multiplen Tumoren ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0130$) (s. Abb. 6).

Wie auch bei den LM-Pat., kamen die meisten solitären ZLM bei den Frauen im Alter von 35-39 Jahren vor (26,67 %). Bei den ZLM mit multiplen Tumoren lag der Häufigkeitsgipfel wie auch bei allen 36 Pat. mit ZLM im Alter von 50 Jahren und älter (38,1 %). Bei den LM-Pat. waren die meisten Frauen mit multiplen LM im Alter von 45-49 Jahren (35,65 %) (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Altersverteilung der solitären und multiplen Tumoren bei Leiomyomen (LM) und zellreichen Leiomyomen (ZLM) im Vergleich

Alter in Jahren	alle LM		solitäre LM		multiple LM		alle ZLM		solitäre ZLM		multiple ZLM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
alle	470	100	167	35,53	303	64,47	36	100	15	100	21	100
< 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	5	1,06	3	1,8	2	0,66	0	0	0	0	0	0
25-29	18	3,83	13	7,78	5	1,65	2	5,56	1	6,67	1	4,76
30-34	57	12,13	28	16,77	29	9,57	3	8,33	3	20	0	0
35-39	80	17,02	42	25,15	38	12,54	6	16,57	4	26,67	2	9,52
40-44	91	19,36	28	16,77	63	20,79	7	19,44	2	13,33	5	23,81
45-49	141	30	33	19,76	108	35,64	8	22,22	3	20	5	23,81
≥ 50	78	16,6	20	11,98	58	19,14	10	27,78	2	13,33	8	38,1

Wie auch bei den LM-Pat., hatten sowohl die 15. Pat. mit solitären ZLM (26,67 %), als auch die 21 Pat. mit ZLM und multiplen Tumoren (23,81 %) die meisten Frauen eine Größe von ≥ 5 bis < 6 cm. Allerdings hatten bei den Pat. mit solitärem ZLM ebenfalls 26,67 % eine Tumorgöße von ≥ 8 bis < 10 cm (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Tumorgroße solitärer und multipler zellreicher Leiomyome (ZLM) im Vergleich

Tumorgroße (cm)	alle ZLM		solitäre ZLM		multiple ZLM	
alle	n=36	(%)	n=15	%	n=21	%
< 2	0	3,19	0	4,19	0	0
≥ 2, < 3	2	7,66	1	6,67	1	4,76
≥ 3, < 4	4	13,19	1	6,67	3	14,29
≥ 4, < 5	5	13,62	1	6,67	4	19,05
≥ 5, < 6	9	21,91	4	26,67	5	23,81
≥ 6, < 7	2	10,64	1	6,67	1	4,76
≥ 7, < 8	3	10,85	0	9,58	3	14,29
≥ 8, < 10	5	11,06	4	26,67	1	4,76
≥ 10, < 15	5	7,02	3	20	2	9,52
≥ 15	1	0,85	0	0	1	4,76

Medikamentöse interventionelle Vorthherapie

Von den 36 Pat. mit ZLM erhielten vor der Operation 13 eine Gestagentherapie (36,11 %) und 6 eine UPA-Therapie (16,67 %). Eine Therapie mit GnRH-Analoga oder eine interventionelle Therapie wurde bei keiner Pat. durchgeführt. Von den 6 Pat., die vor dem Eingriff eine UPA-Therapie erhielten, erfolgte bei 3 Pat. die Einweisung wegen frustraner UPA-Therapie (50 %) (s. Tab. 18).

Tabelle 18: Medikamentöse und interventionelle Therapie bei zellreichen Leiomyomen (ZLM) und Leiomyomen (LM) im Vergleich

medikamentöse / interventionelle Therapie	ZLM (n = 36)		LM (n = 470)	
	N	%	N	%
Gestagentherapie	13	36,11	72	15,32
GnRH-Analoga	0	0	0	0
UPA	6	16,67	50	10,64
frustrane UPA-Therapie	3	8,33	10	2,13
interventionelle Therapie	0	0	1	0,21
alle	22	61,11	123	26,17

Prozentual erfolgte bei den Pat. mit ZLM bezogen auf alle oben aufgeführten Therapieformen deutlich mehr Therapie vor dem operativen Eingriff, als bei den Pat. mit LM. Insgesamt erfolgten 22 medikamentöse oder interventionelle Therapien pro 36 Pat. mit ZLM (61,11 %) und bei den LM nur 26,17 %. Während bei den LM-Pat. der Anteil an Pat., die vor der Operation eine erfolglose UPA-Therapie erhielten 20 % ausmachte, lag bei den Pat. mit ZLM dieser Anteil bei 50 %.

Voroperationen

9 der 36 Pat. mit einem ZLM hatten zum Zeitpunkt der Operation bereits eine ME als Voroperation (25 %). Bei den LM-Pat. machte der Anteil an voroperierten Pat. nur 11,06 % aus. Bei 8 der 9 voroperierten Pat. konnte das histologische Ergebnis eruiert werden.

Während bei den LM-Pat. sich histologisch in 88,89 % der Fälle ein LM und in nur 11,11 % eine LM-Variante ergab, hatten bei den Pat. mit ZLM von 8 Pat, mit bekanntem histologischen Ergebnis jeweils die Hälfte ein LM und eine LM-Variante. Die LM-Varianten waren im Einzelnen 2 ZLM, ein LMBK und ein MALM.

2 Pat. wiesen bei der durchgeführten Operation ein ektopes LM auf (3,45 %). Beide Pat. hatten vor der Operation eine laparoskopische ME. Histologisch handelte es sich hier in beiden Fällen um ein LM.

Operative Verfahren

30 der 36 Pat. mit ZLM wurden laparoskopisch (83,33 %), 2 Pat. hysteroskopisch (5,56 %) und 4 von abdominal operiert (11,11 %). Keine Pat. wurde von vaginal operiert. Von den 30 Pat. mit ZLM, die laparoskopisch operiert wurden, erhielten 23 ein Morcellement (76,67 %), bei einer dieser Pat. wurde der Tumor im Endobag morcelliert.

50 Jahre oder älter waren von den Pat. mit morcelliertem ZLM 6 Pat. (26,09 %). Von insgesamt 10 Pat., die zum Zeitpunkt der Operation 50 Jahre oder älter waren erhielten somit 60 % bei der Operation ein Morcellement.

Insgesamt erhielten 11 Frauen eine laparoskopische ME (30,55 %), 12 eine TLH (33,33 %) und 7 eine SCH (19,44 %). 7 der 12 Pat., die eine TLH erhielten konnten vaginal extrahiert werden (58,33 %). 2 Pat. erhielten eine abdominale HE (5,56 %), 2 eine abdominale ME (5,56 %) und keine eine vaginale HE (s. Tab. 19).

Tabelle 19: Operationsmethoden bei Patientinnen mit Leiomyomen und zellreichen Leiomyomen im Vergleich

Operationsmethode	LM		ZLM	
	n = 470	%	n = 36	%
laparoskopische Myomenuklation	187	39,79	10	27,78
hysteroskopische Myomenuklation	34	7,23	2	5,56
totale laparoskopische Hysterektomie	104	22,13	12	33,33
suprazervikale Hysterektomie	123	26,17	7	19,44
abdominale Hysterektomie	3	0,64	2	5,56
abdominale Myomenuklation	6	1,28	2	5,56
vaginale Hysterektomie	2	0,43	0	0
hysteroskopische und laparoskopische Myomenuklation	9	1,91	1	2,78
laparoskopische Myomenuklation, Mini-Laparotomie	1	0,21	0	0
totale laparoskopische Hysterektomie, Mini-Laparotomie	1	0,21	0	0

5.2.2. Andere LM-Varianten: mitotisch aktives Leiomyom, Leiomyom mit bizarren Kernen, Lipoleiomyom, myxoides Leiomyom und Angioleiomyom

Unter den 12 Pat. mit einer „anderen LM-Variante“ befanden sich 4 Pat. mit MALM, 5 mit LMBK, eine Pat. mit einem LLM, eine mit einem MLM und eine mit einem ALM (s. auch Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen Fall 1, 4 und 5).

Alter der Patientinnen

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug bei den 4 Pat. mit MALM im Mittel 38,75 und im Median 38,5 Jahre (*SD*: 7,14; Varianz: 50,92). Die älteste Pat. hatte zum Zeitpunkt der Operation ein Alter von 47 und die Jüngste von 31 Jahren. Bei den 5 Pat. mit LMBK lag es im Mittel und im Median bei 49 Jahren. Die älteste Pat. war 51 und die jüngste 46 Jahre alt.

Die Pat. mit dem LLM war die älteste dieser Pat. und hatte ein Alter von 57 Jahren. Die Pat. mit dem MLM hatte ein Alter von 29 und die Pat. mit dem ALM ein Alter von 38 Jahren (s. Tab. 20 und Abb. 7).

Tabelle 20: Altersverteilung der mitotisch aktiven Leiomyome (MALM), Leiomyome mit bizarren Kernen (LMBK), des myxoiden Leiomyoms (MLM) und des Angioleiomyoms (ALM)

Alter in Jahren	MALM		LMBK		LLM		MLM		ALM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
alle	4	100	5	100	1	100	1	100	1	100
<20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0
30-34	1	25	0	0	0	0	0	0	0	0
35-39	1	25	0	0	0	0	0	0	1	100
40-44	1	25	0	0	0	0	0	0	0	0
45-49	1	25	3	60	0	0	0	0	0	0
≥50	0	0	2	40	1	100	0	0	0	0

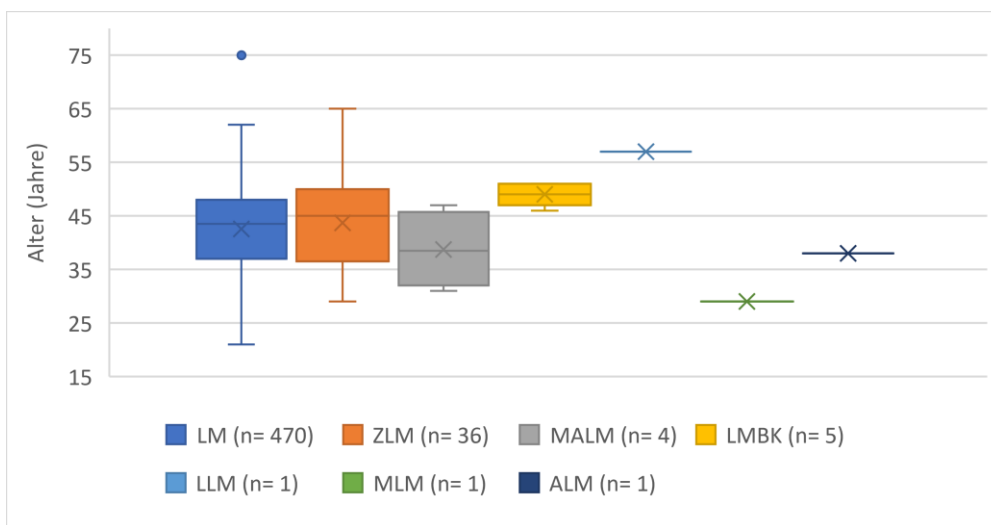


Abbildung 7: Alter zum Zeitpunkt der Operation bei den Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und Leiomyomvarianten (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom)

Beschwerden:

Nur die Pat. mit dem LLM befand sich zum Zeitpunkt der Operation in der Postmenopause. Alle anderen waren prämenopausal. Bei den 4 Pat. mit MALM wiesen alle eine primäre Sterilität auf und 3 Pat. hatten Kinderwunsch. 3 Pat. litten unter HMB und Dysmenorrhoe und eine Pat. an Unterbauchschmerzen. Bei den 5 Pat. mit LMBK war das häufigste Symptom Druckgefühl (n = 3), gefolgt von HMB und Unterbauchschmerzen (n = 2), eine

Pat. wies eine Dysmenorrhoe auf und keine der Pat. war ohne Beschwerden. Die Pat. mit einem ALM litt unter starker HMB und Dysmenorrhoe und hatte sowohl ein Druckgefühl, als auch Unterbauchschmerzen. Die Pat. mit dem LLM und dem MLM waren beschwerdefrei (s. Tab. 21).

Tabelle 21: Symptome der prä- und postmenopausalen Patientinnen mit mitotisch aktiven Leiomyomen (MALM), Leiomyomen mit bizarren Kernen (LMBK), einem Lipoleiomyom (LLM), myxoiden Leiomyom (MLM) und einem Angioleiomyoms (ALM)

Symptome	Prämeno- pause MALM		Prämeno- pause LMBK		Postmeno- pause LLM		Prämeno- pause MLM		Prämeno- pause ALM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pat.	4	100	5	100	1	100	1	100	1	100
starke Blutung (HMB)	3	75	2	40	0	0	0	0	1	100
intermenstruelle Blutung (IMB)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Postmenopausablutung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysmenorrhoe	3	75	1	20	0	0	0	0	1	0
Druckgefühl	1	25	3	60	0	0	0	0	1	100
Unterbauchschmerzen	0	0	2	40	0	0	0	0	1	100
keine Beschwerden	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0
Kinderwunsch	3	75	0	0	0	0	0	0	0	0
primäre Sterilität	4	100	0	0	0	0	0	0	0	0

Auffälliges Wachstum:

Von den insgesamt 4 Pat. mit MALM kamen die Hälfte mit der Diagnose „schnelles Wachstum“ (50 %). Von den 5 Pat. mit LMBK wiesen 2 ein „schnelles Wachstum“ auf (40 %).

Bei den Pat. mit LLM, MLM und ALM bestand bei niemanden ein schnelles Tumorwachstum.

Tumorgröße

Die mittlere Tumorgröße der MALM mit 6,5 und der LMBK mit 6,7 lagen dicht beieinander und entsprachen der mittleren Tumorgröße der ZLM, die im Mittel einen Tumordurchmesser von 6,38 cm aufwiesen. Der mediane Tumordurchmesser bei den MALM betrug ebenfalls 6,5 cm, wobei der größte Tumor 7 und der Kleinste 6 cm aufwies (SD : 0,57; Varianz: 0,33). Bei dem LMBK betrug die mediane Tumorgröße 7 cm. Der größte Tumor hatte hier eine Größe von 10 und der Kleinste von 3,5 cm (SD : 2,33; Varianz: 5,45). Das LLM hatte eine Größe von 9 cm, das MLM von 10 cm und das ALM von 8 cm (s. Abb. 8).

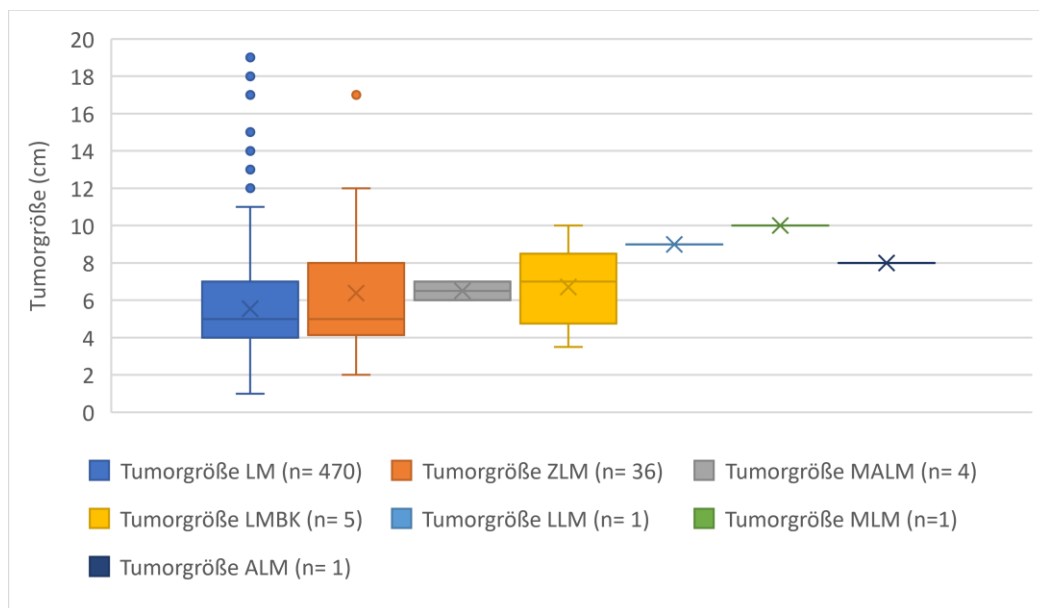


Abbildung 8: Tumorgröße bei Leiomyomen (LM) und Leiomyomvarianten (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoiden LM; ALM: Angioleiomyom)

Solitäre und multiple Tumoren

Von insgesamt 4 Pat. mit MALM hatten jeweils die Hälfte einen Solitärtumor und multiple Tumoren. Bei den 5 Pat. mit LMBK wiesen 3 Pat. einen Solitärtumor und 2 Pat. multiple Tumoren auf. Die Pat. mit einem LLM und ALM hatten mehrere Tumoren. Bei dem MLM handelte es sich um einen Solitärtumor. Wie auch bei den LM-Pat. und den Pat. mit ZLM waren die Pat. mit einem Solitärtumor beim MALM und LMBK im Mittel jünger, als bei den Pat. mit multiplen Tumoren. Bei den Pat. mit MALM und einem Solitärtumor lag das Alter im Mittel bei 33 Jahren und bei den Pat. mit multiplen Tumoren bei 44,5. Bei den

LMBK betrug das Alter der Pat. mit einem Solitärtumor im Mittel 48,33 Jahre und mit multiplen Tumoren 50 Jahre.

Medikamentöse interventionelle Vortherapie

Von den 4 Pat. mit MALM erhielt vor der Operation eine Pat. eine Gestagentherapie (25 %) und eine eine UPA-Therapie (25 %). Bei der Pat., die vor der Operation eine UPA-Therapie erhielt, erfolgte die Einweisung wegen einer entsprechenden frustrierenden Therapie. Von den 5 Pat. mit LMBK erhielten 2 vor der Operation eine Gestagentherapie und eine eine Tamoxifentherapie.

Die Pat. mit dem MLM erhielt vor der Operation UPA ohne Therapieversagen. Bei den Pat. mit LLM und ALM erfolgte vor der Operation keine medikamentöse oder interventionelle Therapie.

Eine Therapie mit GnRH-Analoga oder eine interventionelle Therapie wurde bei keiner Pat. durchgeführt (s. Tab. 22).

Tabelle 22: Medikamentöse und interventionelle Therapie bei mitotisch aktiven Leiomyomen (MALM) und Leiomyomen mit bizarren Kernen (LMBK) im Vergleich

Medikamentöse / interventionelle Therapie	MALM (n = 4)		LMBK (n = 5)	
	N	%	N	%
Gestagentherapie	1	25	2	40
GnRH- Analoga	0	0	0	0
UPA	1	25	1	20
frustrante UPA-Therapie	1	25	0	0
interventionelle Therapie	0	0	0	0
Tamoxifen	0	0	1	20
alle	2	50	4	80

Voroperationen

Keine der Pat. mit einer „anderen LM-Variante“, hatte als Voroperation bereits eine ME.

Operative Verfahren

Von den 12 „anderen LM-Varianten“ wurden eine Pat. von abdominal und alle anderen laparoskopisch operiert. Bei 10 der laparoskopischen Eingriffe erfolgte ein Morcellement und bei einem dieser Eingriffe wurde der Uterus nach Hemisection vaginal extrahiert.

Im Einzelnen erhielten 3 Frauen der Pat. mit einem MALM eine laparoskopische ME und 1 eine SHE. Von den Pat. mit LMBK erhielten 2 Frauen eine laparoskopische ME, 2 eine SHE und 1 eine THE. Bei der THE wurde der Uterus nach Hemisection vaginal extrahiert.

Bei der Pat. mit dem LLM erfolgte eine TLH, bei der Pat. mit dem MLM eine laparoskopische ME und bei der Pat. mit dem ALM eine abdominale HE.

5.3. Uterine Sarkome (C. Riechmann)

Von den 8 Pat. mit einem uterinen Sarkom (3 LMS, 3 LG-ESS, ein UUS und ein AS) wurden 5 unter der Diagnose eines LM aufgenommen und operiert. Bezogen auf alle 521 Pat., die unter der Diagnose eines LM operiert wurden hatten jeweils 0,38 % ein LMS und ein LG-ESS und 0,19 % ein AS (s. auch Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen; Fall 6-8 und 10).

Alter der Patientinnen

Das Alter aller Sarkom-Pat. zum Zeitpunkt der Operation betrug im Median 46 und im Mittel 47,63 Jahre (*SD*: 13,92). Von den 8 Pat. befanden sich 2 in der Postmenopause (25 %). Auch hier wurden die meisten Operationen zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr durchgeführt (37,5 %) (s. Tab. 23).

Tabelle 23: Altersverteilung aller Sarkompatientinnen zum Zeitpunkt der Operation

Jahre	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	≥ 50
n = 8	1	0	1	1	3	2
%	12,5	0	12,5	12,5	37,5	25

Bei den 3 Pat. mit LMS lag das mittlere Alter bei 44,67 und das mediane Alter bei 47 Jahren, wobei die älteste Pat. 49 und die Jüngste 38 Jahre alt war (*SD*: 5,86; Varianz: 34,33).

Die 3 Pat. mit LG-ESS wiesen ein mittleres Alter von 48 und ein medianes Alter von 45 Jahren auf. Hier hatte die älteste Pat. ein Alter von 57 und die Jüngste von 42 Jahren (*SD*: 7,94; Varianz: 63). Die Pat. mit UUS war 75 und die Pat. mit AS 28 Jahre alt.

Beschwerden:

5 der 8 Sarkom-Pat. wiesen Symptome auf. Das häufigste Symptom war Druckgefühl (50 %). 2 der 6 prämenopausalen Pat. gaben eine IMB an (33,33 %). Die 2 Pat., die sich zum Zeitpunkt der Operation in der Postmenopause befanden, hatten beide eine PMB. HMB und Dysmenorrhoe lagen jeweils bei 2 der 8 Pat. vor (25 %) (s. Tab. 24).

Tabelle 24: Symptome der prä- und postmenopausalen Sarkompatientinnen (LMS: Leiomyosarkom, LG-ESS: low grade endometriales Stromasarkom; UUS: undifferenziertes uterines Sarkom; Adenosarkom)

Symptome	Prämeno- pause LMS		Prämeno- pause LG-ESS		Postmeno- pausase LG-ESS		Postmeno- pause UUS		Prämeno- pause AS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pat.	3	100	2	100	1	100	1	100	1	100
starke Blutung (HMB)	1	33,33	1	40	0	0	0	0	0	0
intermenstruelle Blutung (IMB)	2	66,66	1	50	0	0	0	0	0	0
Postmenopauseblutung	0	0	0	0	1	100	1	100	0	0
Dysmenorrhoe	1	33,33	1	20	0	0	0	0	0	0
Druckgefühl	2	66,66	1	60	1	0	0	0	0	0
Unterbauchschmerzen	0	0	1	40	1	0	0	0	0	0
keine Beschwerden	1	33,33	0	0	0	0	0	0	1	100
Kinderwunsch	1	33,33	0	0	0	0	0	0	0	0
primäre Sterilität	3	66,66	1	0	0	0	0	0	1	100

Auffälliges Wachstum:

5 der 8 Sarkom-Pat. kamen mit der Diagnose „schnelles Wachstum“ (62,5 %). Bei den LM-Pat. betrug dieser Anteil 17,23 % und bei den Pat. mit ZLM 27,78 %. Keine der Sarkom-Pat. mit schnellem Tumorwachstum befand sich in der Postmenopause.

Im Einzelnen kamen alle 3 Pat. mit LMS, eine der 3 Pat. mit LG-ESS und die Pat. mit dem UUS mit der Diagnose „schnelles Wachstum“. Das Adenosarkom wies kein schnelles Tumorstadium auf.

Tumorstadium

Die Tumorstadium aller Sarkome betrug im Mittel 8,7 cm und im Median 10 cm, wobei der größte Tumor eine Größe von 15 cm und der Kleinste von 1,6 cm aufwies. Die Tumorstadium aller Sarkome, bis auf die des AS, das einen Tumordurchmesser von nur 1,6 cm aufwies, lag deutlich über der der LM. Im Einzelnen hatten die 3 LMS im Mittel eine Tumorstadium von 10,83 cm und im Median von 11 cm, die 3 LG-ESS im Mittel von 8,67 cm und im Median von 6 cm und das UUS eine Größe von 9,5 cm (s. Abb. 9).

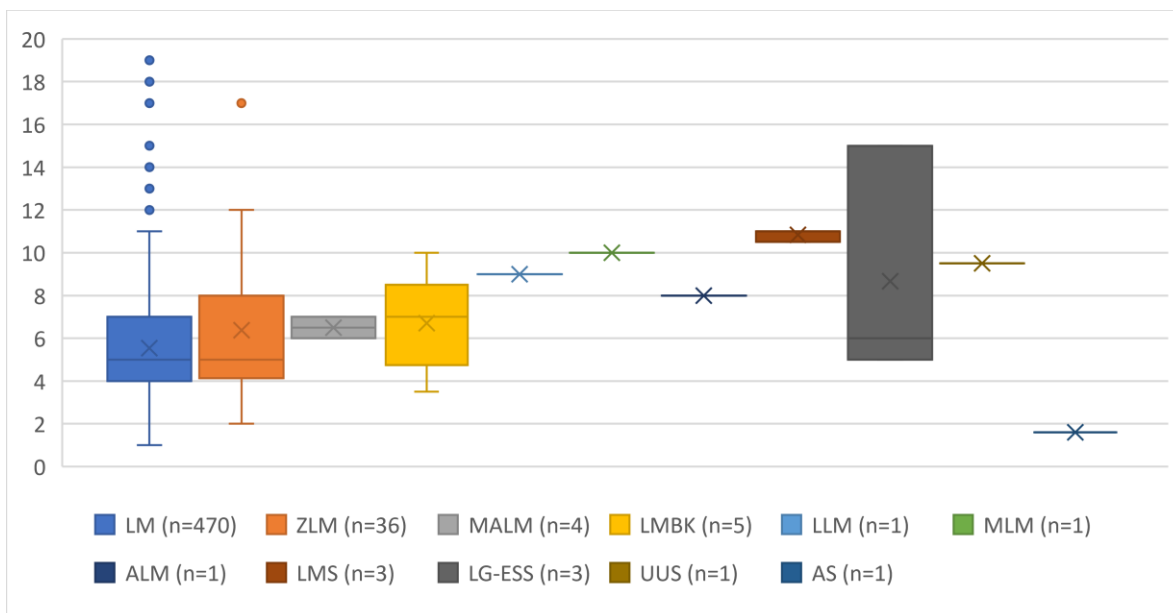


Abbildung 9: Tumorstadium aller Tumorentitäten (LM: Leiomyome; ZLM: zellreiche LM; MALM: mitotisch aktive LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom; LMS: Leiomyosarkome; LG-ESS: low grade endometriale Stromasarkome; UUS: undifferenziertes uterines Sarkom; AS: Adenosarkom)

Solitäre und multiple Tumoren

Bei 5 der 8 Sarkome handelte es sich um einen Solitärtumor (62,5 %). Bei den LMS waren 1 von 3 Tumoren solitär (33,33 %) und bei den LG-ESS 2 von 3 (66,67 %). Sowohl bei dem AS, als auch bei dem UUS handelte es sich um einen Solitärtumor.

Medikamentöse interventionelle Vortherapie

Insgesamt 2 der 8 Sarkom-Pat. erhielten eine Gestagentherapie (25 %), 3 eine UPA-Therapie (37,5) und eine Pat. eine interventionelle Therapie. Als interventionelle Therapie wurde eine Embolisation durchgeführt (12,5 %). Sowohl bei der Pat., die eine interventionelle Therapie erhielt, als auch bei den 3 Pat., die UPA erhielten, bestand ein Therapieversagen (s. Tab. 25).

Tabelle 25: Medikamentöse und interventionelle Therapie bei den Pat. mit Leiomyosarkom (LMS) und Low grade endometrialen Stromasarkom (LG-ESS)

medikamentöse / interventionelle Therapie	LMS (n = 3)		LG-ESS (n = 3)	
	n	%	n	%
Gestagentherapie	2	66,67	0	0
GnRH- Analoga	0	0	0	0
UPA	2	66,67	1	33,33
frustrane UPA-Therapie	2	66,67	1	33,33
interventionelle Therapie	0	0	1	33,33
Tamoxifen	0	0	0	0
alle	4	100	2	66,67

Voroperationen

Bei 3 der 8 Sarkom-Pat. wurde vor der Operation bereits eine ME durchgeführt (37,5 %). Während sich bei den LM-Pat. histologisch in 11,11 % und bei den Pat. mit ZLM in 50 % eine LM-Variante ergab, handelte es sich bei allen Sarkom-Pat. um eine LM-Variante oder ein STUMP in der Voroperation. Hiervon hatten 2 der voroperierten Pat. später ein LMS und eine ein LG-ESS.

Der histologische Befund der Voroperation ergab bei den Pat. mit LMS ein STUMP und ein ZLM und bei der Pat. mit einem LG-ESS ein ZLM (s. auch Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen; Fall 8 und 10).

Operative Verfahren

Von den 8 Sarkomen wurden 2 Pat. von abdominal und alle anderen laparoskopisch operiert. Bei 2 der laparoskopischen Eingriffe erfolgte die Bergung abdominal und bei 2 wurde das Präparat vaginal extrahiert. Keines der Präparate wurde morcelliert.

Im Einzelnen erhielten 2 Frauen der Pat. mit einem LMS eine abdominale HE und 1 eine TLH mit Bergung per Mini-Laparotomie. Von den Pat. mit LG-ESS erhielten 2 Frauen eine TLH mit vaginaler Exzision und 1 eine abdominale HE. Die Pat. mit UUS erhielt eine TLH mit Bergung per Mini-Laparotomie und die Pat. mit dem AS eine TLH mit vaginaler Exzision.

5.4. Labordiagnostik (M. Köller)

Leiomyome

LDH-Wert

Insgesamt wurden bei 464 der 470 LM-Pat. der LDH-Wert bestimmt. Dieser betrug bei allen LM-Pat. im Mittel 196,88 U/l und im Median 192 U/l (*SD*: 35,03; Varianz: 1226,92), wobei der höchste Wert bei 372 U/l und der niedrigste Wert bei 83 U/l lag. Laborintern galt ein LDH-Wert von 214 U/l, bei dem Vergleich der LDH-Werte mit den Werten von externen Laboren jedoch ein LDH-Wert > 250 U/l als erhöht. Von 464 Pat. wiesen 33 einen LDH-Wert > 250 U/l auf (7,11 %) und nur 5 Pat. hatten einen Wert, der höher lag als 1,2 x Norm (1,08 %).

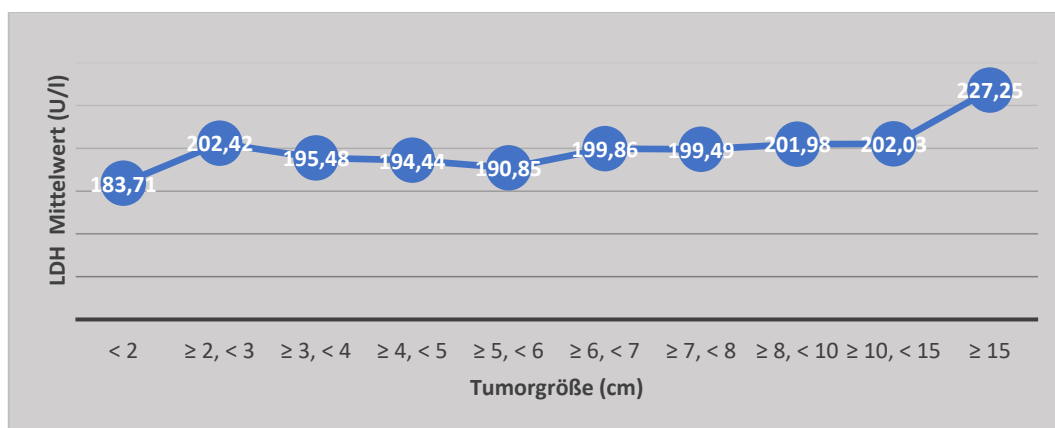


Abbildung 10: Beziehung zwischen dem Laktatdehydrogenase-Mittelwert (LDH) und der Tumorgröße der Leiomyompatientinnen

Tabelle 26: Beziehung zwischen Laktatdehydrogenase (LDH) und Tumorgroße der Leiomyompatientinnen

Tumorgroße (cm)	LDH-Wert (U/l)				
	Mittelwert	Median	Max	Min	n
alle	196,89	192	372	83	470
< 2	183,71	177	265	83	15
≥ 2, < 3	202,42	193	372	117	36
≥ 3, < 4	195,48	188	305	135	62
≥ 4, < 5	194,44	187,5	302	126	64
≥ 5, < 6	190,85	191	297	133	103
≥ 6, < 7	199,86	195	358	136	50
≥ 7, < 8	199,49	196,0	248	144	51
≥ 8, < 10	201,98	199,0	306	142	52
≥ 10, < 15	202,03	192	295	108	33
≥ 15	227,25	220,5	276	192	4

Bezieht man den LDH-Wert auf die Tumorgroße, betrug der LDH-Wert bei einer Tumorgroße < 2 cm im Mittel 183,71 U/l und bei einer Tumorgroße von ≥ 15 cm 227,25 U/l. Während hier der Unterschied mit 43,54 U/l groß war, lagen bei einer Größe von ≥ 2 und < 10 cm die LDH-Mittelwerte mit Werten von 194-202 U/l relativ dicht beieinander (s. Tab. 26 und Abb. 10).

Bei der Korrelation zwischen dem LDH-Wert und der Tumorgroße zeigte sich eine schwache Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,095 und einer Signifikanz von 0,041 2-seitig und 0,021 1-seitig (s. Abb. 11).

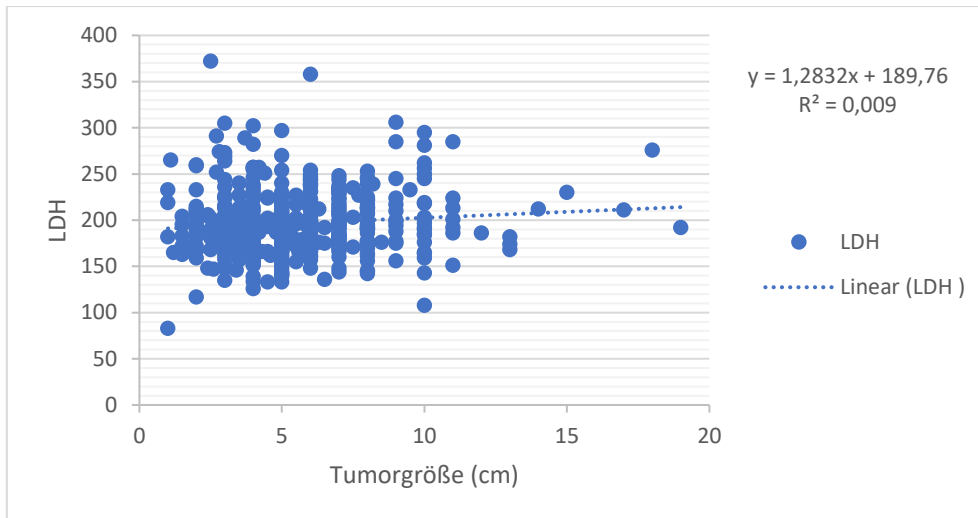


Abbildung 11: Korrelation zwischen Laktatdehydrogenase (LDH) und der Tumorgröße der Leiomyompatientinnen

Die LDH-Werte der Frauen mit einer Tumorgröße ≤ 5 (n = 262) und > 5 cm (n = 202) unterschieden sich signifikant ($p = 0,04334$) (s. Abb. 12).

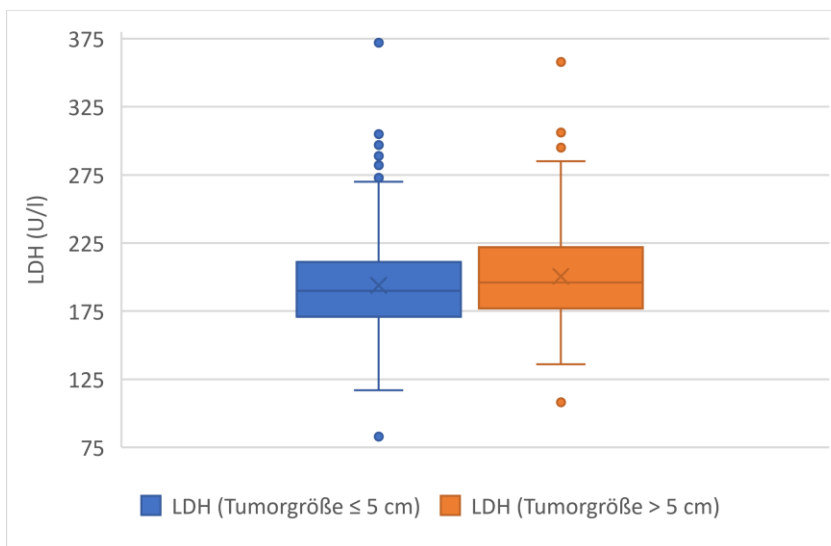


Abbildung 12: Laktatdehydrogenase (LDH) der Leiomyompatientinnen bei einer Tumorgröße ≤ 5 und > 5 cm

Während bei starken degenerativen Veränderungen der LDH-Wert im Mittel 211,35 U/l und im Median 202,5 U/l betrug ($SD: 32,03$; Varianz: 1026,08), lag er bei den LM ohne degenerative Veränderungen im Mittel bei 195,28 U/l und im Median bei 192 U/l ($SD: 33,85$; Varianz: 1146,08). Zwischen den LM mit keinen und starken degenerativen Veränderungen bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0052$) (s. Abb. 13).

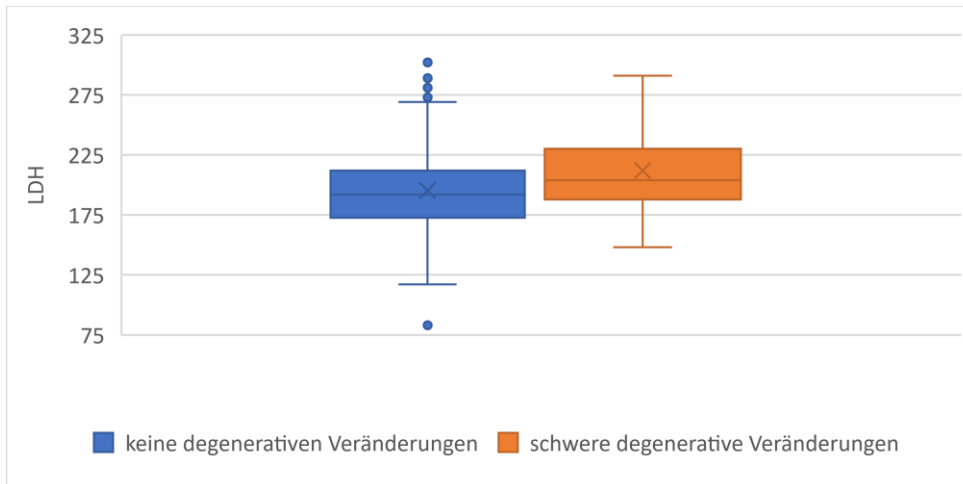


Abbildung 13: Laktatdehydrogenase (LDH) der Patientinnen mit Leiomyomen ohne und mit schweren degenerativen Veränderungen

Der LDH-Wert der LM mit keinen, leichten, „nicht festgelegten“ und jeglichen Veränderungen lag dicht beieinander und betrug im Mittel 195-198 U/l und im Median 190-194 U/l (s. Tab. 27).

Tabelle 27: Laktatdehydrogenase (LDH) der Patientinnen mit Leiomyomen mit degenerativen Veränderungen

LDH-Werte (U/l)	alle Pat.	degenerative Veränderungen				
		keine	leichte	schwere	nicht festgelegt/ unbestimmt*	jegliche
n	464	246	124	40	54	217
Mittelwert	196,89	195,31	195,84	211,35	195,70	198,68
Median	192	192	190,5	202,5	191	194
Max	372	306	372	291	358	372
Min	83	83	126	148	108	108

(*von den Pathologen weder als schwer, noch als leichte degenerative Veränderung beschrieben)

Bezieht man den LDH-Wert auf das Alter, stiegen die LDH-Mittelwerte im Alter von 20 bis 30 sehr stark, jedoch ab einem Alter von 35 Jahren nur noch leicht an. Der Unterschied zwischen den LDH-Mittelwerten der Pat., die jünger als 25 Jahre alt waren (158,05 U/l) und der Pat., die 50 Jahre und älter waren (201,75 U/l) war mit 43,7 U/l recht groß (s. Tab. 28 und Abb. 14).

Tabelle 28: Beziehung zwischen Alter und Laktatdehydrogenase (LDH) der Leiomyompatienten

Alter in Jahren	LDH-Werte				
	Mittelwert	Median	Max.	Min.	n
alle	196,89	192	372	83	469
<20	0	0	0	0	0
20-24	158,8	164	173	141	5
25-29	184,71	182	297	135	18
30-34	198,23	194	358	83	57
35-39	192,33	190	285	108	80
40-44	196,61	190	305	133	91
45-49	199,32	194	372	139	141
≥50	201,74	199	295	117	78

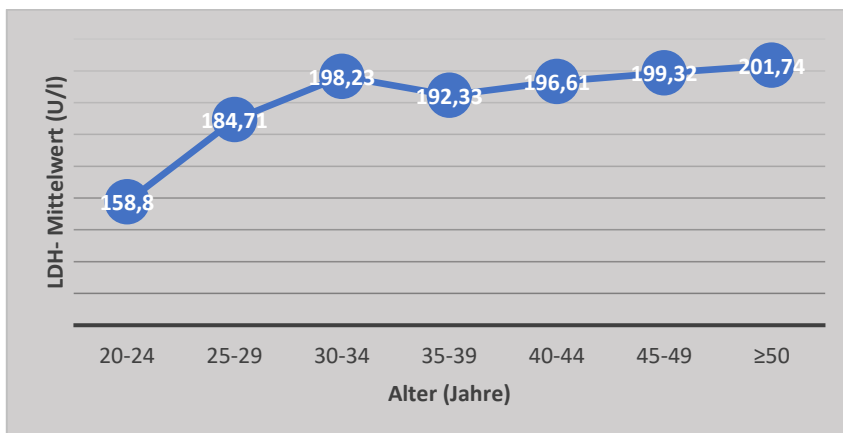


Abbildung 14: Beziehung zwischen den Laktatdehydrogenase-Mittelwerten (LDH) und dem Alter der Leiomyompatientinnen

Bei der Korrelation des LDH-Wertes mit dem Alter, bestand zwischen den Variablen Alter und LDH-Wert eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,13 mit einer 1-seitigen Signifikanz von 0,003 und einer 2-seitigen Signifikanz von 0,005.

Ein signifikanter Unterschied des LDH-Wertes der Frauen < 35 (n = 79) und ≥ 35 Jahren (n = 385) bestand jedoch nicht (p = 0,3397).

Neutrophile/Lymphozyten-Ratio

Die NLR wurde bei insgesamt 448 Pat. bestimmt. Die neutrophilen Granulozyten aller LM-Pat. wiesen einen Mittelwert von 3,9 (SI- Einheit = Entspricht dem Anteil der neutrophilen Granulozyten an der Gesamtleukozytenzahl) und Median von 3,74 auf (*SD*: 1,4; Varianz: 1,96). Der höchste Wert lag bei 9,15 und der niedrigste bei 1,12. Die Lymphozyten betrugen im Mittel 1,84 und im Median 1,78 (*SD*: 0,54; Varianz: 0,29). Hierbei lag der höchste Wert bei 3,62 und der niedrigste bei 0,37. Bei der NLR lag der Mittelwert bei 2,27 und der Medianwert bei 2,06 mit einem Max. bei 16,86 und einem Min. bei 0,67 (*SD*: 1,16; Varianz: 1,34) (s. Abb. 15). Bei dem Wert von 16,86 handelt es sich um einen Ausreißer, der zweitgrößte Wert betrug nur 6,46.

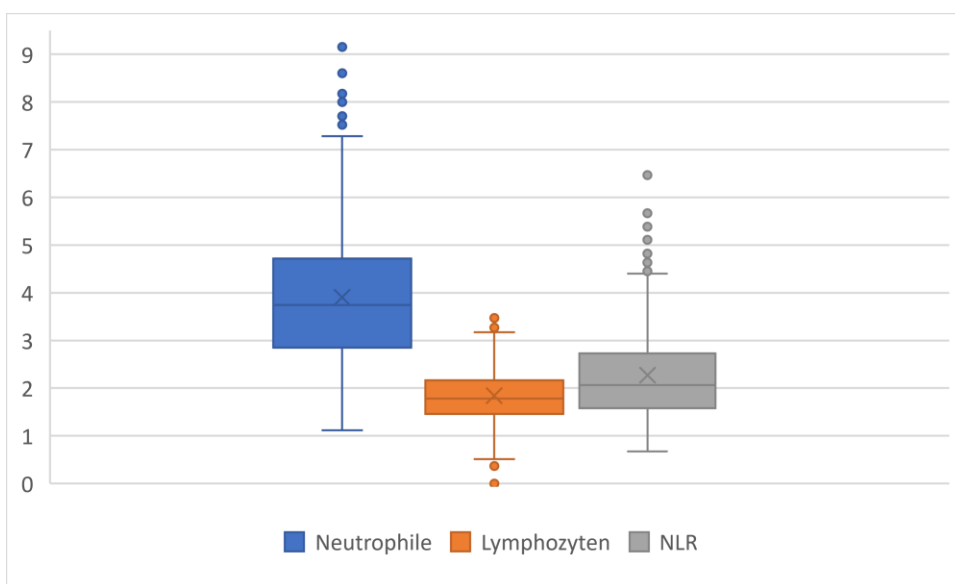


Abbildung 15: Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und die Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) aller Leiomyome (ohne Maximalwert der NLR von 16,86)

Betrachtet man die prozentuale Häufigkeitsverteilung der NLR hatten 54 % der LM-Pat. eine NLR von $\geq 2,0$ (243 von 448) bzw. 50 % von $\geq 2,06$ (224 von 448 Pat.), 25 % von $\geq 2,7$ (113 von 448) und 20 % von $\geq 3,0$ (91 von 448) (s. Abb. 16).

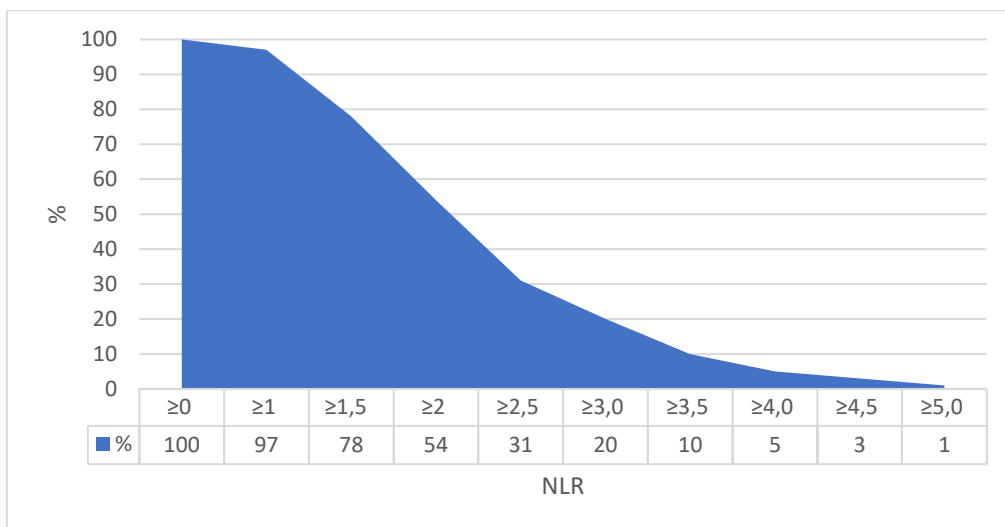


Abbildung 16: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) aller Leiomyompatientinnen (n = 448)

Bei der Korrelation der neutrophilen Granulozyten mit der Tumorgroße erhielt man eine schwache Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,09.

Tabelle 29: Verhältnis von Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) und Tumorgroße bei den Leiomyompatientinnen

Tumorgroße (cm)	NLR				
	Mittelwert	Median	Max.	Min.	n
alle	2,27	2,06	16,86	0,67	470
< 2	2,12	2,09	5,11	0,9	15
≥ 2, < 3	2,34	2,17	6,46	0,94	36
≥ 3, < 4	2,08	1,82	4,45	0,72	62
≥ 4, < 5	2,15	1,98	4,6	0,67	64
≥ 5, < 6	2,25	2,12	5,38	0,81	103
≥ 6, < 7	2,23	1,97	4,82	0,72	50
≥ 7, < 8	2,24	2,04	5,67	0,83	51
≥ 8, < 10	2,51	2,32	4,6	0,81	52
≥ 10, < 15	2,2	2,14	4,32	0,79	33
≥ 15	6,33	3,24	16,86	1,97	4

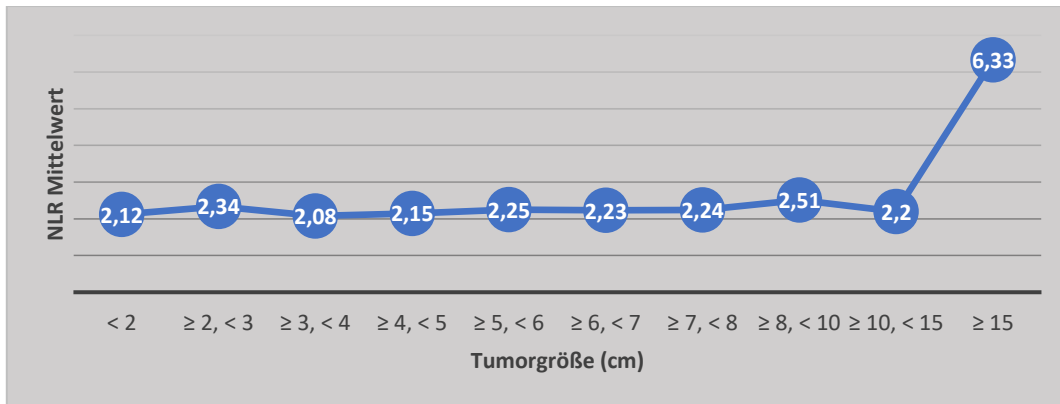


Abbildung 17: Beziehung zwischen dem Mittelwert der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) und der Tumorgröße aller Leiomyompatientinnen

Bezieht man die NLR auf die Tumorgröße, so betrug bei einer Tumorgröße < 2 cm die NLR im Mittel 2,12 und bei einer Tumorgröße ≥ 15 cm 6,33. Bis auf den sehr hohen Wert bei einer Tumorgröße von ≥ 15 cm lagen die Werte bei einer Tumorgröße bis < 15 cm relativ dicht beieinander und befanden sich in einem Bereich von 2,08 bis 2,51 (s. Tab. 29 und Abb. 17). Der Mittelwert bei einer Tumorgröße von ≥ 15 cm ohne den Maximalwert von 16,86, betrug nur 2,24.

Bei der Korrelation zwischen dem NLR und der Tumorgröße zeigte sich eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,2 und einer Signifikanz < 0,001 1- und 2-seitig. Ohne den Max. von 16,86 betrug der Korrelationskoeffizient allerdings nur 0,08.

Die NLR der Frauen mit einer Tumorgröße ≤ 5 (n = 253) und > 5 cm (n = 194) unterschied sich sowohl mit dem Max. von 16,86 (p = 0,1101) als auch ohne nicht signifikant (p = 0,2123).

Bei den LM mit starken degenerativen Veränderungen betrug die NLR im Mittel 2,48 und im Median 2,37 (SD: 0,94, Varianz: 0,89) und ohne degenerative Veränderungen im Mittel 2,25 und im Median 2,05 (SD: 0,98, Varianz: 0,96). Der Unterschied der NLR der LM-Pat. mit LM ohne und mit schweren degenerativen Veränderungen war nicht signifikant (p-Wert: 0,14) (s. Tab. 30 und Abb.18).

Tabelle 30: Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Patientinnen mit degenerativ veränderten Leiomyomen

NLR	alle Pat.	degenerative Veränderungen				
		keine	leichte	schwere	nicht festgelegt/ unbestimmt*	jegliche
n	447	219	125	39	55	219
Mittelwert	2,27	2,25	2,20	2,48	2,11	2,30
Median	2,06	2,05	2,05	2,37	2,03	2,09
Max	16,86	6,46	4,52	16,86	4,48	16,86
Min	0,67	0,67	0,80	0,81	0,67	0,8

(*von den Pathologen weder als schwer, noch als leichte degenerative Veränderung beschrieben)

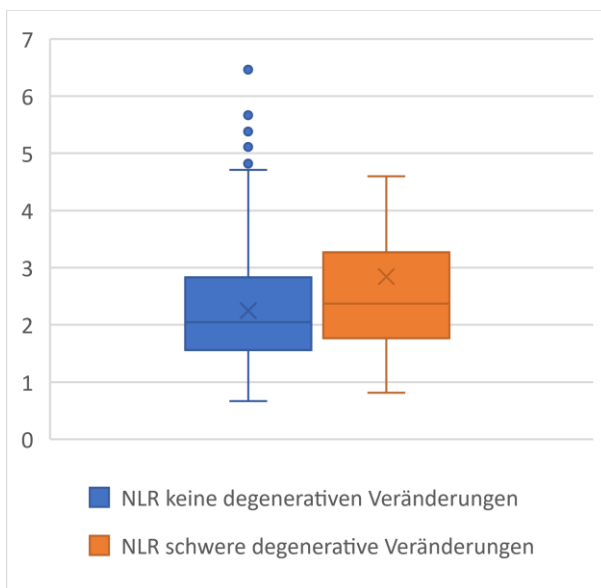


Abbildung 18: Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Patientinnen mit Leiomyomen ohne und mit schweren degenerativen Veränderungen

Bei der Korrelation der NLR mit dem Alter zeigte sich eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,13 und einer 1-seitigen Signifikanz von 0,003 und einer 2-seitigen Signifikanz von 0,006. Ohne den Max. von 16,86 betrug der Korrelationskoeffizient 0,16 (s. Abb. 19).

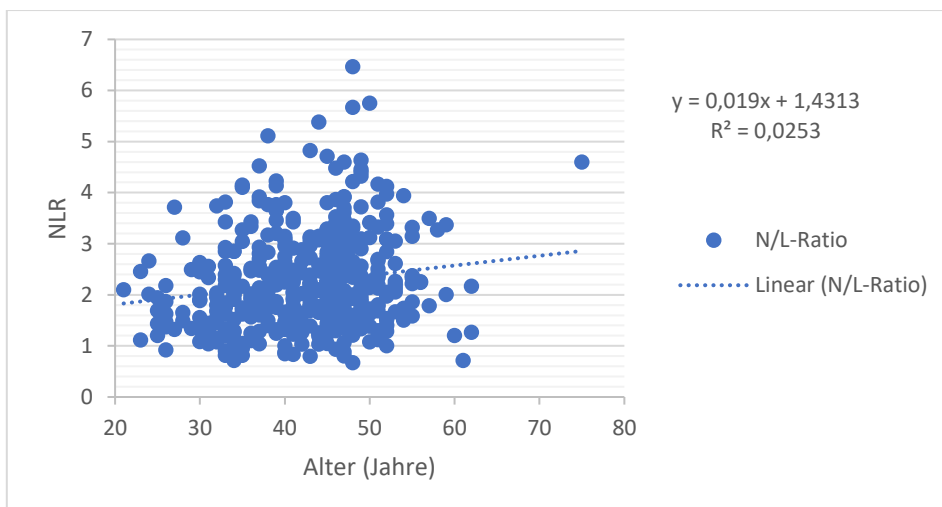


Abbildung 19: Korrelation zwischen der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio und dem Alter der Leiomyompatientinnen (ohne Maximalwert von 16,86)

Bezieht man die NLR auf das Alter, stiegen die Mittelwerte der NLR mit zunehmenden Alter mit Ausnahme des Mittelwertes der Pat. im Alter von 20 bis 25 und 35 bis 39 Jahren an (s. Tab. 31 und Abb. 20).

Tabelle 31: Beziehung zwischen Alter und der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Leiomyompatientinnen

Alter in Jahren	NLR				
	Mittelwert	Median	Max.	Min.	n
alle	2,27	2,06	16,86	0,67	470
<20	0	0	0	0	0
20-24	2,07	2,1	2,66	1,12	5
25-29	1,81	1,63	3,71	0,92	18
30-34	1,91	1,9	3,81	0,72	57
35-39	2,39	2,17	5,11	0,81	80
40-44	2,29	2,02	16,86	0,8	91
45-49	2,37	2,13	6,48	0,67	141
≥50	2,36	2,2	5,75	0,72	78

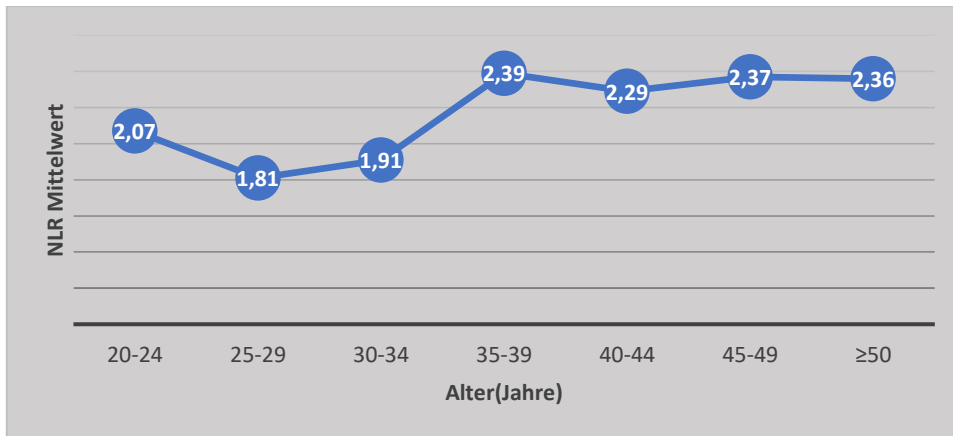


Abbildung 20: Beziehung zwischen dem Alter und dem Mittelwert der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Leiomyompatientinnen

Die NLR der Frauen in einem Alter < 35 ($n = 79$) und ≥ 35 ($n = 370$) unterschied sich hochsignifikant ($p = 1,4 \times 10^{-5}$) (ohne Max. 16,86; $p = 1,96 \times 10^{-5}$) (s. Abb. 21).

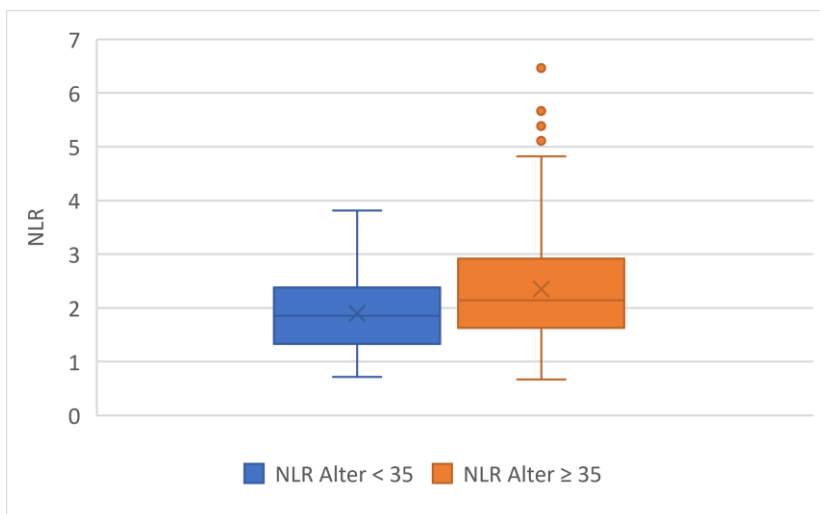


Abbildung 21: Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Leiomyompatientinnen im Alter < 35 und ≥ 35 Jahren im Vergleich

Lymphozyten/Monozyten-Ratio

Die LMR wurde insgesamt bei 448 LM-Pat. bestimmt. Bei den Monozyten betrug der Mittelwert 0,54 und der Medianwert 0,51 wobei der kleinste Wert bei 0,17 und der größte bei 1,92 lag (SD : 0,18; Varianz: 0,03). Die LMR lag im Mittel bei 3,66 und im Median bei 3,45 mit einem Min. bei 0,32 und einem Max. bei 10,54 (SD : 1,25; Varianz: 1,56) (s. Abb. 22).

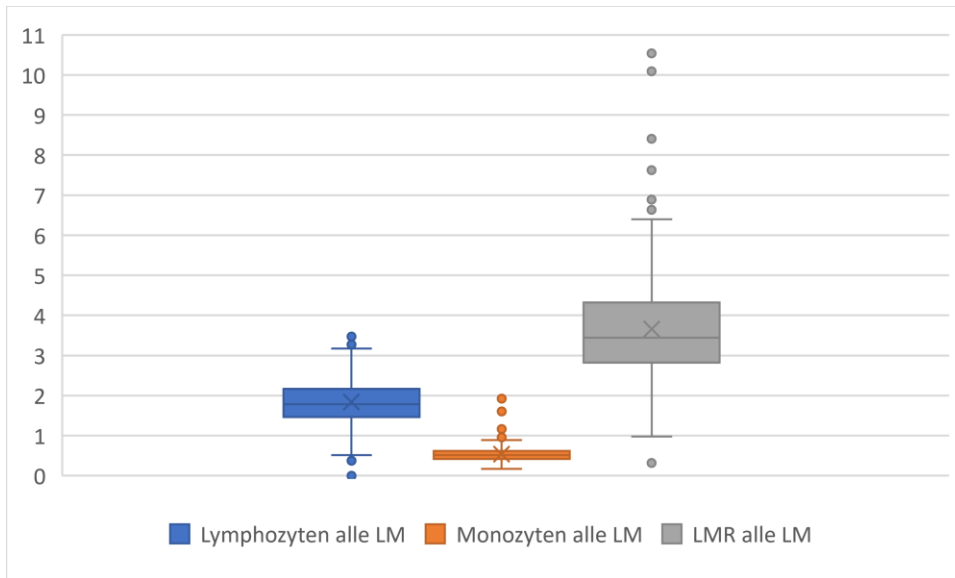


Abbildung 22: Lymphozyten, Monozyten und Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) bei allen Leiomyompatientinnen

Bei der Korrelation zwischen den Monozyten und dem Tumordurchmesser erhielt man eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,14. Die Lymphozyten korrelierten negativ mit der Tumorgroße und der Korrelationskoeffizienten betrug -0,09.

Die LMR korrelierte ebenfalls negativ mit dem Tumordurchmesser. Der Korrelationskoeffizient betrug hier -0,14 (1-seitige Signifikanz: 0,001; 2-seitige Signifikanz: 0,001) (s. Abb. 23).

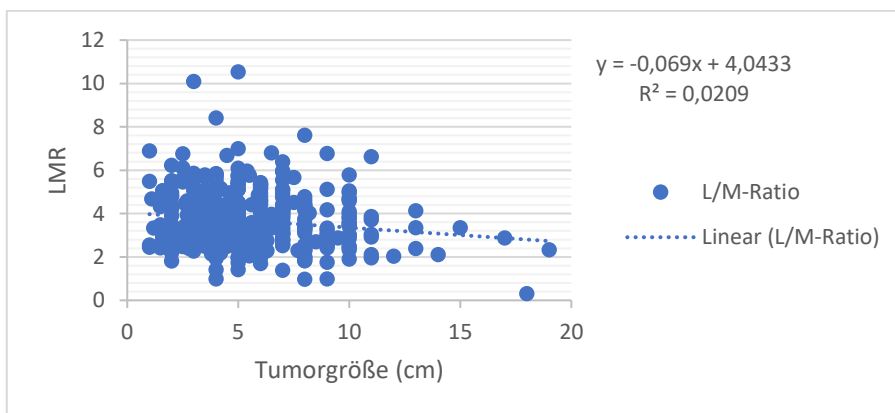


Abbildung 23: Korrelation zwischen Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) und der Tumorgroße aller Leiomyompatientinnen

Zwischen den Monozyten und dem Alter bestand eine schwache Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,07. Bei der Korrelation der Lymphozyten und dem Alter

zeigte sich eine negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,11. Bei der Korrelation der LMR mit dem Alter zeigte sich eine negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,19 und einer 1- und 2-seitigen Signifikanz von $< 0,001$ (s. Abb. 24).

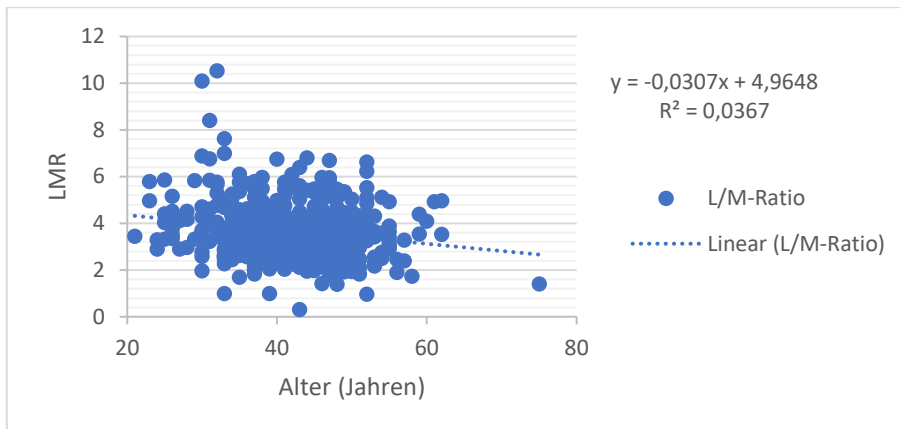


Abbildung 24: Korrelation zwischen Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) und dem Alter aller Leiomyompatientinnen

Bezieht man den Mittelwert der LMR auf die Tumorgöße, lagen die Mittelwerte mit Werten von 3,61 bis 3,93 bis zu einer Tumorgöße von < 8 cm dicht beieinander und fielen dann bis zu einem Wert von 2,2 bei einer Tumorgöße ≥ 15 cm ab (s. Tab. 32 und Abb. 25).

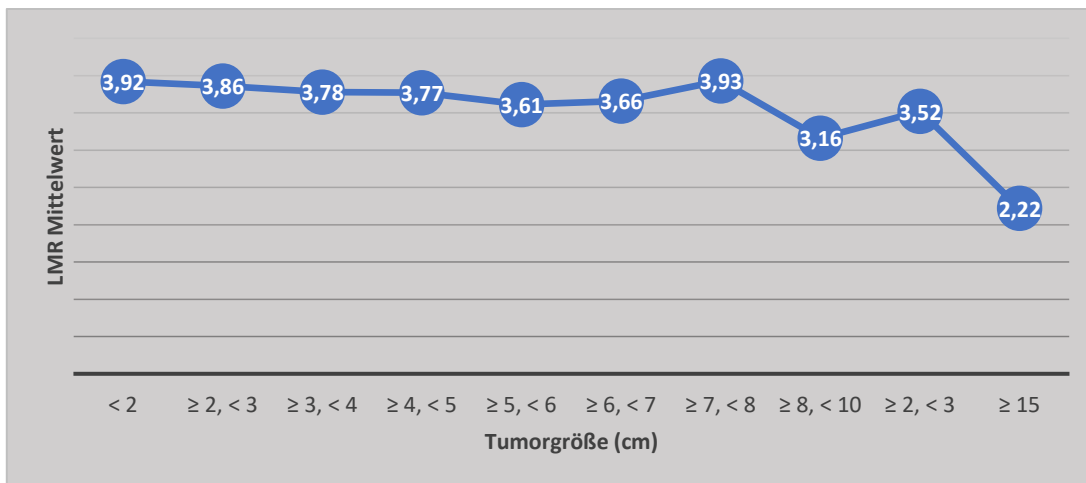


Abbildung 25: Beziehung zwischen Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) im Mittel und der Tumorgöße der Leiomyompatientinnen

Tabelle 32: Beziehung zwischen Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) und Tumorgröße der Leiomyompatientinnen

Tumorgröße (cm)	LMR				
	Mittelwert	Median	Max.	Min.	n
alle	3,65	3,45	10,54	0,00	470
< 2	3,92	3,49	6,89	2,43	15
≥ 2, < 3	3,86	3,47	6,76	1,82	36
≥ 3, < 4	3,78	3,58	10,09	2,15	62
≥ 4, < 5	3,77	3,61	8,41	1,00	64
≥ 5, < 6	3,61	3,31	10,54	1,42	103
≥ 6, < 7	3,66	3,51	6,81	1,70	50
≥ 7, < 8	3,93	4,08	6,40	1,39	51
≥ 8, < 10	3,16	3,18	7,63	0,00	52
≥ 2, < 3	3,52	3,46	6,63	1,91	33
≥ 15	2,22	2,61	3,35	0,32	4

Die LMR der Frauen mit einer Tumorgröße ≤ 5 (n = 253) und > 5 cm (n = 195) unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (p= 0,1092).

Bezieht man den Mittelwert der LMR auf das Alter, blieben sie zunächst bis zu einem Alter von 34 Jahren mit Werten von 4,09 bis 4,28 dicht beieinander und fielen dann bis auf 3,53 im Alter von 50 Jahren und älter ab (s. Tab. 33 und Abb. 26).

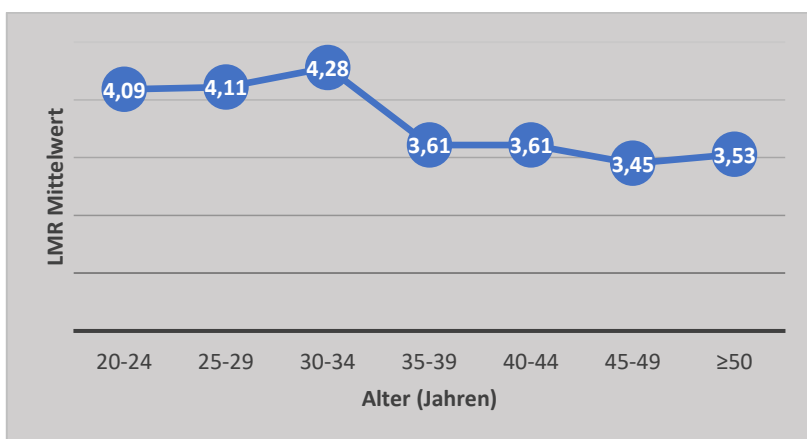


Abbildung 26: Beziehung zwischen dem Alter und der Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) der Leiomyompatientinnen

Tabelle 33: Beziehung zwischen Alter und Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) der Leiomyompatientinnen

Alter in Jahren	LMR				
	Mittelwert	Median	Max	Min	n
alle	3,65	3,45	10,54	0,00	470
<20	0	0	0	0	0
20-24	4,09	3,46	4,80	2,91	5
25-29	4,11	4,12	4,86	2,90	18
30-34	4,28	3,81	10,54	1,00	57
35-39	3,61	3,50	6,11	0,00	80
40-44	3,61	3,36	6,81	0,32	91
45-49	3,45	3,28	6,69	0,24	141
≥50	3,53	3,54	6,63	0,97	78

Die LMR der Frauen im Alter von < 35 (n = 78) und ≥ 35 Jahren (n = 370) unterschieden sich hochsignifikant (p = 0,0007) (s. Abb. 27).

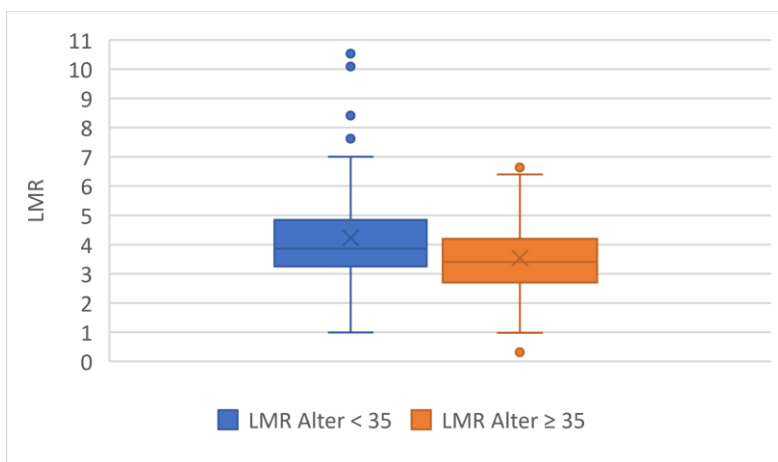


Abbildung 27: Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) der Leiomyompatientinnen im Alter < 35 und ≥ 35 Jahren

Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio

Insgesamt wurden bei 469 der 470 LM-Pat. die Thrombozyten bestimmt. Der Mittelwert der Thrombozyten bei allen LM-Pat. betrug 279,42 Tsd/ μ l und im Median 269 Tsd/ μ l (SD: 75,11; Varianz: 5642,22), wobei der höchste Wert bei 776 Tsd/ μ l und der niedrigste Wert bei 79 U/l lag.

Bei insgesamt 448 von den 470 LM-Pat. wurde die TLR bestimmt. Diese betrug im Mittel 164,83 und im Median 152,23 mit einem Maximum bei 681,08 und einem Minimum bei 54,86 (SD : 68,86; Varianz: 4741,88) (s. Abb. 28).

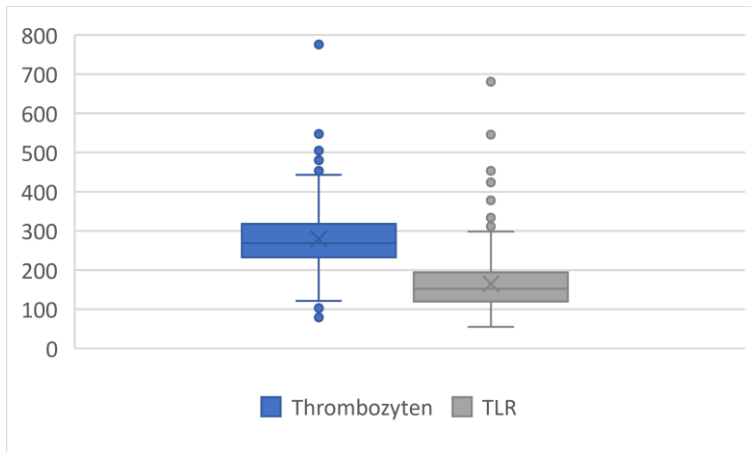


Abbildung 28: Thrombozyten und Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) bei allen Leiomyompatientinnen

Die Thrombozyten zeigten eine schwache positive Korrelation mit der Tumorgroße (Korrelationskoeffizient: 0,06) und eine schwache negative Korrelation mit dem Alter (Korrelationskoeffizient: -0,05).

Die TLR korrelierte mit der Tumorgroße mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,132 (2-seitige Signifikanz: 0,005). Bei der Korrelation zwischen der TLR und dem Alter ergab der Korrelationskoeffizient nur 0,06.

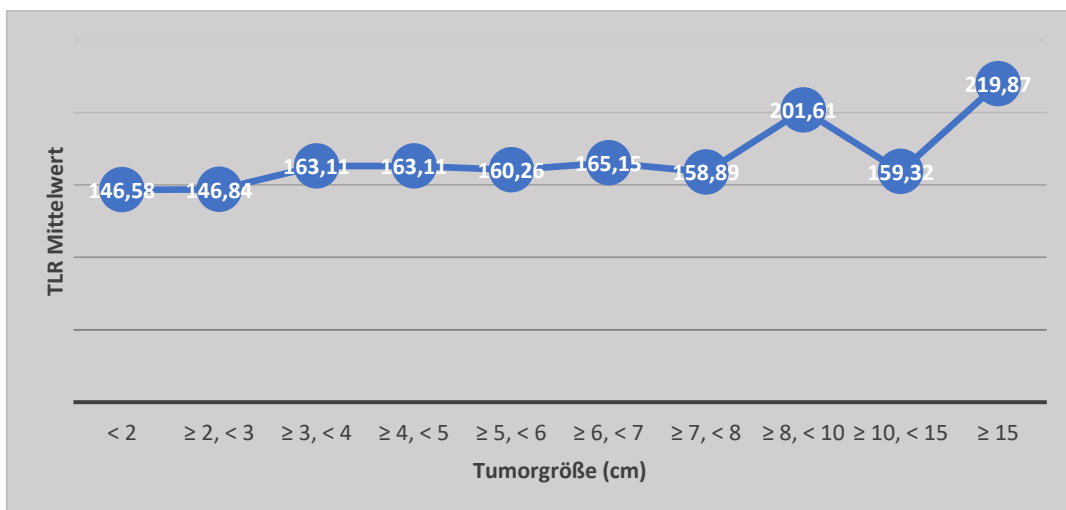


Abbildung 29: Verhältnis zwischen Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) und Tumorgroße der Leiomyompatientinnen

Tabelle 34: Verhältnis zwischen Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) und Tumorgröße der Leiomyompatientinnen

Tumorgröße (cm)	TLR				
	Mittelwert	Median	Max.	Min.	n
alle	164,83	152,23	681,08	54,86	470
< 2	146,58	123,78	311,61	64,71	15
≥ 2, < 3	146,84	134,08	378,05	54,86	36
≥ 3, < 4	163,11	156,03	312,78	62	62
≥ 4, < 5	163,11	144,21	546,48	75,17	64
≥ 5, < 6	160,26	151,94	453	66,78	103
≥ 6, < 7	165,15	146,26	423,40	82,28	50
≥ 7, < 8	158,89	146,43	297,32	82,93	51
≥ 8, < 10	201,61	173,46	681,08	75,45	52
≥ 10, < 15	159,32	146,96	425,71	59,81	33
≥ 15	219,87	221,14	333,33	103,88	4

Bezieht man den Mittelwert der TLR auf die Tumorgröße, betrug der Mittelwert der TLR bei einer Tumorgröße > 2 cm nur 146,58 und bei sehr großen Tumoren mit einer Tumorgröße von ≥ 15 cm 219,87. Bei einer Tumorgröße ≥ 3 und < 15 lag die TLR mit Mittelwerten von 158,89 bis 165,15 bis auf eine Ausnahme von 201,61 bei einer Tumorgröße von ≥ 8 und < 10 cm dicht beieinander (s. Tab. 34 und Abb. 29).

Zwischen der TLR bei einer Tumorgröße ≤ 5 (n = 253) und > 5 cm n = 195) bestand ein signifikanter Unterschied (p = 0,0356) (s. Abb. 30).

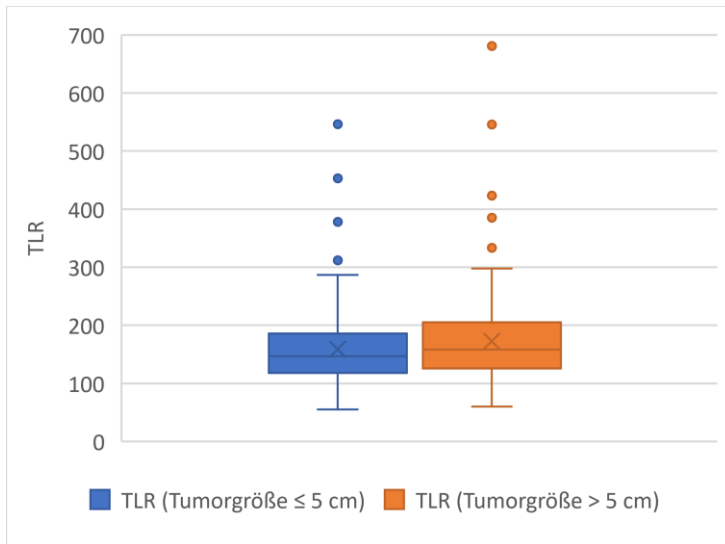


Abbildung 30: Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) der Leiomyompatientinnen mit einer Tumorgröße \leq und > 5 cm

Während bei starken degenerativen Veränderungen die TLR im Mittel 185,11 und im Median 166,78 betrug (SD : 61,27; Varianz: 3753,7), lag sie bei den LM ohne degenerative Veränderungen im Mittel bei 163,8 und im Median bei 150,82 (SD : 72,21, Varianz: 5214,33) (s. Tab. 37). Zwischen der TLR von LM ohne und mit schweren degenerativen Veränderungen gab es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,052$) (s. Abb. 31).

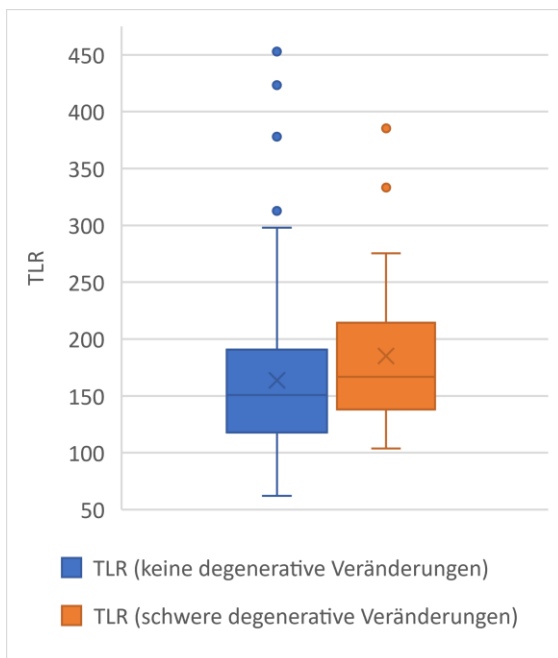


Abbildung 31: Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) der Patientinnen mit Leiomyomen ohne und mit schweren degenerativen Veränderungen im Vergleich

Tabelle 35: Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) der Patientinnen mit degenerativ veränderten Leiomyomen

TLR	alle Pat.	degenerative Veränderungen				
		keine	leichte	schwere	nicht festgelegt/ unbestimmt*	jegliche
n =	448	241	116	40	51	207
Mittelwert	164,83	163,8	164,21	185,11	155,2	166,03
Median	152,22	150,82	157,4	166,78	142,64	156,39
Max	681,08	681,08	546,48	385,32	340	546,48
Min	54,86	62	54,86	103,88	65,66	54,86

(*von den Pathologen weder als schwer, noch als leichte degenerative Veränderung beschrieben)

Die TLR der LM mit keinen, leichten und jeglichen Veränderungen lag dicht beieinander und betrug im Mittel 163,8 bis 166,3 und im Median 150,82 bis 156,39. Die TLR bei den LM mit unbestimmten degenerativen Veränderungen war niedriger und betrug im Mittel 155,2 und im Median 142,64 (s. Tab. 35).

Zellreiche Leiomyome

LDH-Wert

Bei allen 36 Pat. mit ZLM wurde der LDH-Wert bestimmt. Während bei den LM-Pat. der LDH-Wert im Mittel 196,88 U/l betrug, lag er bei den ZLM im Mittel bei 201,44 U/l (*SD*: 38,52 U/l, Varianz: 1483,97 U/l). Der Medianwert lag bei den Pat. mit ZLM bei 205,5 U/l, der Maximalwert bei 296 U/l und der Minimalwert bei 140 U/l. Auch wenn die Pat. mit ZLM im Mittel und im Median etwas höhere LDH-Werte hatten, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Pat. mit LM und ZLM ($p = 0,4140$) (s. Abb. 32).

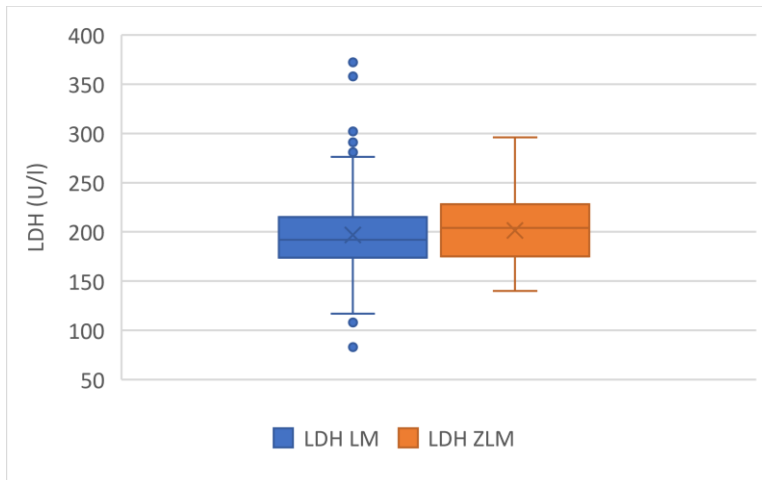


Abbildung 32: LDH-Werte der Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und zellreichen Leiomyomen (ZLM) im Vergleich

Während bei den LM-Pat. 7,11 % einen LDH-Wert > 250 U/l aufwiesen, lag er bei den ZLM bei 3 von 36 Pat. (8,33 %) über 250 U/l. Keine der Pat. hatte einen höheren LDH-Wert, als $1,2 \times 250$ U/l.

Neutrophile/Lymphozyten-Ratio

Bei allen 36 Pat. mit ZLM wurde die NLR bestimmt. Die NLR betrug bei den Pat. mit ZLM im Mittel 2,35 und im Median 2,3 ($SD: 0,95$; Varianz: 0,91), wobei der höchste Wert bei 4,6 und der niedrigste Wert bei 0,72 lag. Die NLR bei den LM-Pat. lag mit 2,27 im Mittel und 2,06 im Median etwas niedriger, als bei den Pat. mit ZLM. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht ($p = 0,88$) (s. Abb. 33).

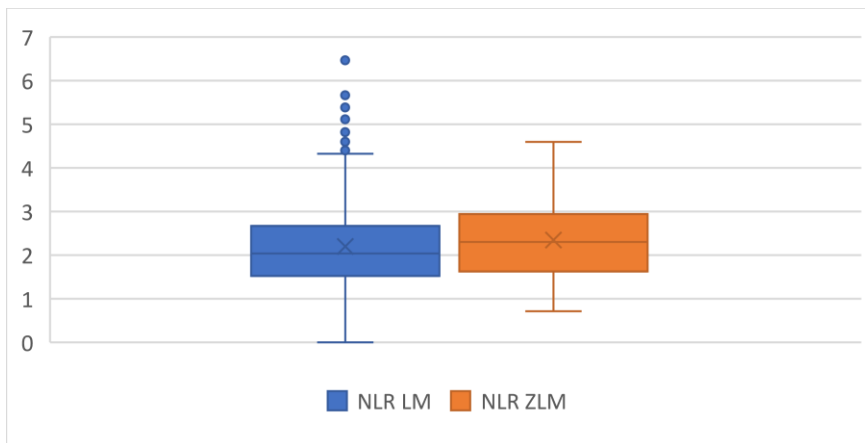


Abbildung 33: Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Patientinnen mit zellreichen Leiomyomen (ZLM) und Leiomyomen (LM) im Vergleich

Lymphozyten/Monozyten-Ratio

Die LMR wurde bei allen 36 Pat. mit ZLM bestimmt. Während bei den LM-Pat. die LMR im Mittel 3,66 betrug, lag sie bei den Pat. mit ZLM im Mittel bei 4,05 (SD : 1,51, Varianz: 2,28). Der Medianwert lag bei den Pat. mit ZLM bei 3,7, wobei der Max. bei 8,46 und der Min. bei 1,62 lag. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Pat. mit LM und ZLM ($p = 0,06$) (s. Abb. 34).

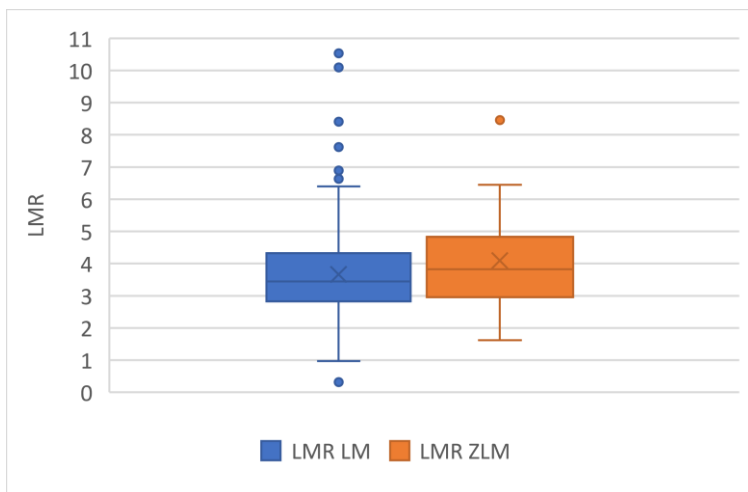


Abbildung 34: Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) der Patientinnen mit zellreichen Leiomyomen (ZLM) und Leiomyomen (LM) im Vergleich

Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio

Die TLR wurde bei allen 36 Pat. mit ZLM bestimmt. Bei den Pat. mit ZLM lag die TLR im Mittel bei 156,7 (SD : 53,76; Varianz: 2890,33). und war geringer, als bei den LM-Pat. mit einer TLR im Mittel von 156,77. Der Medianwert lag bei den Pat. mit ZLM bei 151,91 wobei der Max. bei 310,08 und der Min. bei 70,73 lag. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Pat. mit LM und ZLM ($p = 0,4024$) (s. Abb. 35).

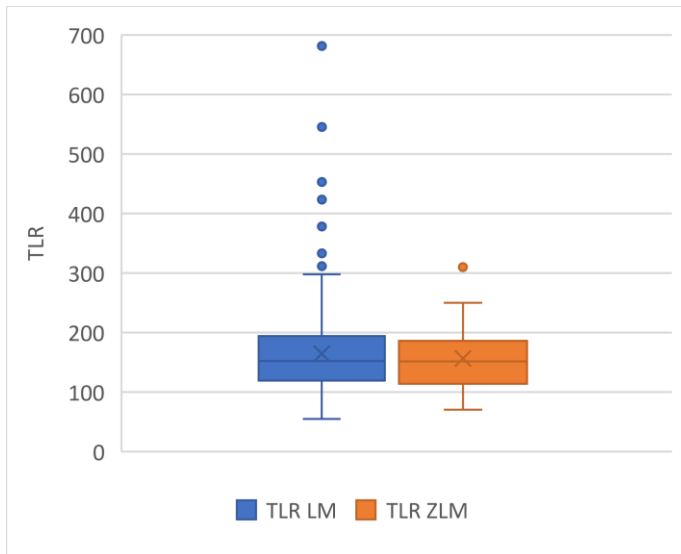


Abbildung 35: Thrombozyten/Lymphozytenen-Ratio (TLR) der Patientinnen mit zellreichen Leiomyomen (ZLM) und Leiomyomen (LM) im Vergleich

Andere LM-Varianten: mitotisch aktives Leiomyom, Leiomyom mit bizarren Kernen, Lipoleiomyom, myxoides Leiomyom und Angioleiomyom

LDH-Wert

Die LDH-Werte der Pat. mit einem LMBK und dem LLM waren tendenziell höher, als die der Pat. mit MALM, MLM und ALM.

Beim MALM wurde der LDH-Wert bei 3 von 4 Pat. bestimmt und lag im Mittel bei 184,67 U/l und im Median bei 189 U/l, wobei der höchste Wert 198 U/l und der Niedrigste 167 U/l betrug (*SD*: 15,95; *Varianz*: 254,33). Die Pat. mit einem LMBK hatten im Mittel einen LDH-Wert von 212,8 U/l und im Median 214 U/l. Hier betrug der höchste Wert 228 U/l und der Niedrigste 196 U/l (*SD*: 13,37; *Varianz*: 178,7). Die Pat. mit dem LLM hatte einen LDH-Wert von 232 U/l. Die LDH-Werte der Pat. mit dem MLM lag bei 174 U/l und mit dem ALM bei 185 U/l (s. Abb. 36).

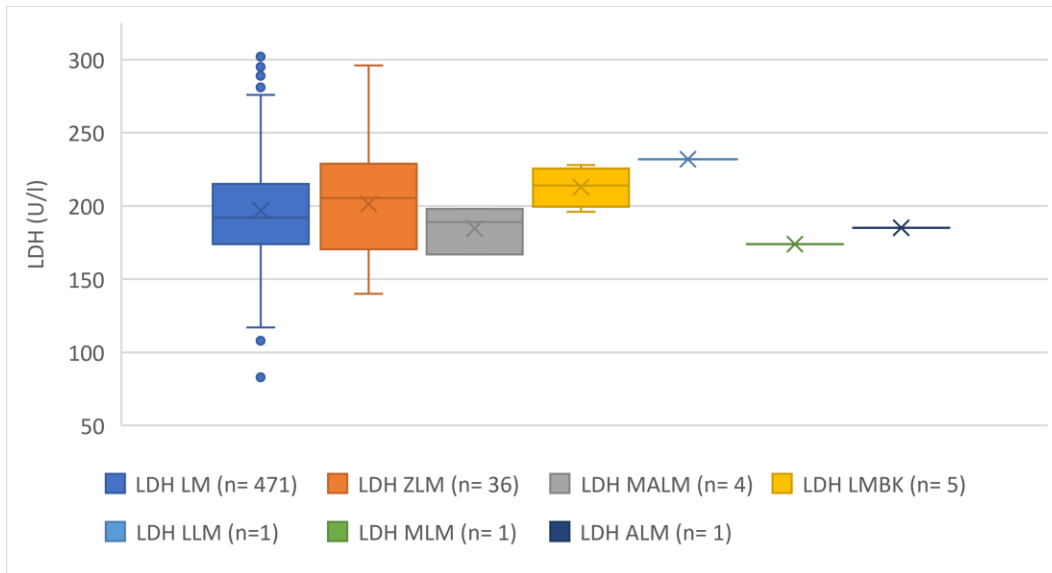


Abbildung 36: LDH-Werte der Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und Leiomyomvarianten im Vergleich (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom)

Neutrophile/Lymphozyten-Ratio

Die NLR wurde bei 3 der 4 Pat. mit MALM und bei 4 Pat. von den 5 Pat. mit LMBK bestimmt.

Die neutrophilen Granulozyten waren bei den Pat. mit MALM tendenziell mit einem Mittelwert von 4,99 und einem Median von 4,98 etwas höher, als bei den Pat. mit LM, ZLM und LMBK.

Der höchste Wert bei den Pat. mit MALM lag bei 5,17 und der niedrigste bei 4,83 (*SD*: 0,17; Varianz: 0,03). Von den 5 Pat. mit LMBK wurde bei 4 Pat. die neutrophilen Granulozyten bestimmt. Diese betrugen im Mittel 3,38 und im Median 3,49 (*SD*: 0,62; Varianz: 0,39). Hier lag der höchste Wert bei 3,99 und der niedrigste bei 2,54. Bei der Pat. mit dem LLM betrugen die neutrophilen Granulozyten 4,48, bei der Pat. mit MLM 3,99 und bei der Pat. mit ALM 3,49.

Die Lymphozyten betrugen bei den Pat. mit MALM im Mittel 1,74 und im Median 1,66 (*SD*: 0,26; Varianz: 0,07). Hierbei lag der höchste Wert bei 2,03 und der niedrigste bei 1,54. Bei den Pat. mit LMBK lagen die Lymphozyten im Mittel bei 2,24 und im Median bei 2,22 mit einem Max. bei 3,02 und einem Min. bei 1,49 (*SD*: 0,63; Varianz: 0,40). Die

Pat. mit dem LLM hatte einen Lymphozyten-Wert von 1,82, die Pat. mit MLM 1,86 und die Pat. mit ALM 2,51.

Die NLR war bei den Pat. mit MALM tendenziell höher, als bei den Pat. mit LM oder den anderen LM-Varianten und betrug im Mittel 2,93 und im Median 3,11 (*SD*: 0,39; Varianz: 0,15). Der höchste Wert lag bei 3,13 und der niedrigste bei 2,45. Die Pat. mit LMBK hatten im Mittel eine NLR von 2,06 und im Median von 1,64 (*SD*: 0,35; Varianz: 0,12). Hier betrug der höchste Wert 1,92 und der niedrigste 1,09.

Bei der Pat. mit dem LLM Betrug die NLR 2,46, bei der Pat. mit MLM 2,15 und bei der Pat. mit ALM 1,39 (s. Abb. 37).

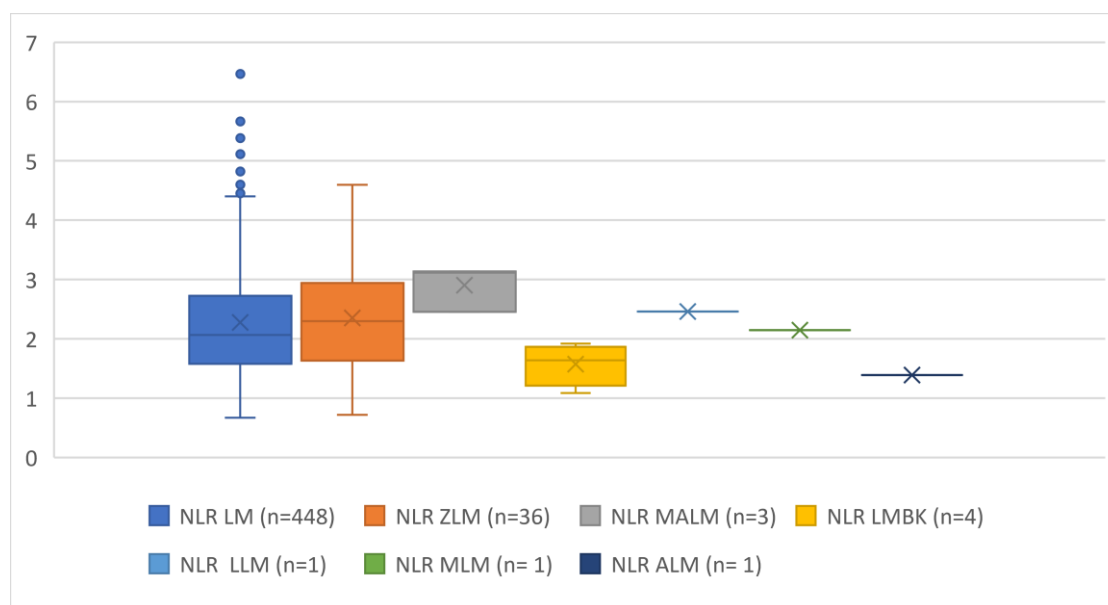


Abbildung 37: Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) der Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und Leiomyomvarianten (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom)

Lymphozyten/Monozyten-Ratio

Die LMR wurde bei den Pat. mit MALM bei 3 und bei den Pat. mit LMBK bei 4 Pat. bestimmt.

Die Monozyten betrugen bei den Pat. mit MALM im Mittel 0,41 und im Median 0,43, wobei der höchste Wert bei 0,5 und der geringste bei 0,29 lag (*SD*: 0,11; Varianz: 0,01). Bei den Pat. mit LMBK hatten die Monozyten im Mittel und im Median einen Wert von 0,52 mit einem Max. von 0,54 und einem Min. von 0,49 (*SD*: 0,02; Varianz: 0,00). Bei der

Pat. mit einem LLM betrugen die Monozyten 0,61, bei der Pat. mit dem MLM 0,49 und bei der Pat. mit dem ALM 0,53.

Die LMR betrug bei den Pat. mit MALM im Mittel 2,51 und im Median 4,72 wobei der höchste Wert bei 5,72 und der geringste bei 3,08 lag (*SD*: 1,33; Varianz: 1,78). Bei den Pat. mit LMBK lag die LMR im Mittel bei 4,36 und im Median bei 4,27 mit einem Max. von 6,16 und einem Min. von 2,76 (*SD*: 1,42; Varianz: 2,02). Bei der Pat. mit einem LLM betrug die LMR 2,98, bei der Pat. mit dem MLM 3,8 und bei der Pat. mit dem ALM 4,74 (s. Abb. 38).

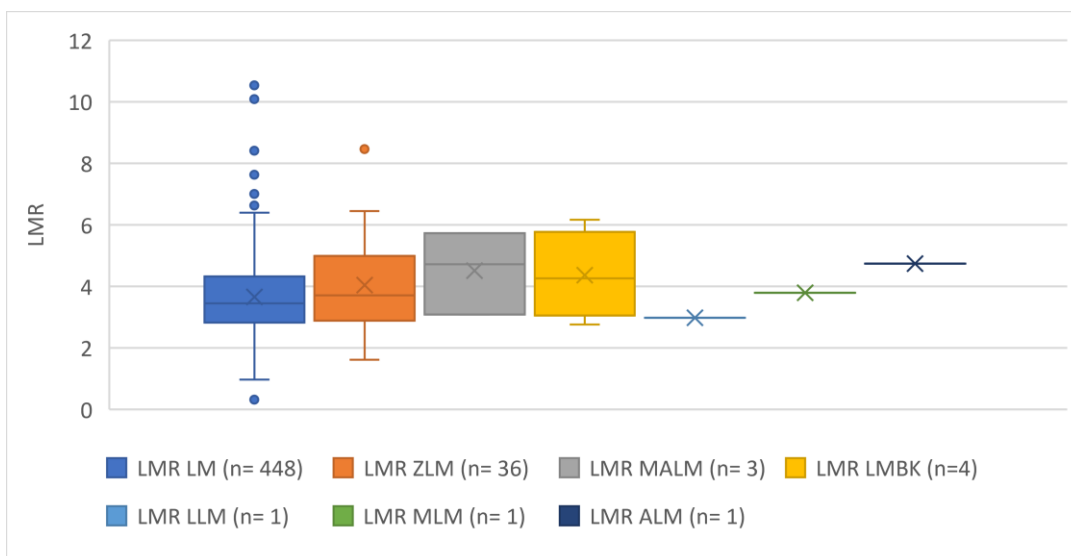


Abbildung 38: Lymphozyten/Monozyten-Ratio der Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und Leiomyomvarianten (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom)

Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio

Während die TLR bei den Pat. mit MALM bei 3 und bei den Pat. mit LMBK bei 4 Pat. bestimmt wurde lagen die die Thrombozyten-Werte bei allen 4 Pat. mit MALM und 5 Pat. mit LMBK vor.

Die Thrombozyten betrugen bei den Pat. mit MALM im Mittel 291,75 Tsd/ μ l und im Median 294 Tsd/ μ l, wobei der höchste Wert bei 330 Tsd/ μ l und der geringste bei 235 Tsd/ μ l lag (*SD*: 53,39; Varianz: 2850,92). Bei den Pat. mit LMBK hatten die Thrombozyten im Mittel einen Wert von 303,8 und im Median von 308 Tsd/ μ l mit einem Max. von 365 Tsd/ μ l und einem Min. von 241 Tsd/ μ l (*SD*: 54,02; Varianz: 2917,7). Bei der

Pat. mit einem LLM betrugen die Thrombozyten 299 Tsd/ μ l, bei der Pat. mit dem MLM 261 Tsd/ μ l und bei der Pat. mit dem ALM 238 Tsd/ μ l (s. Abb. 39).

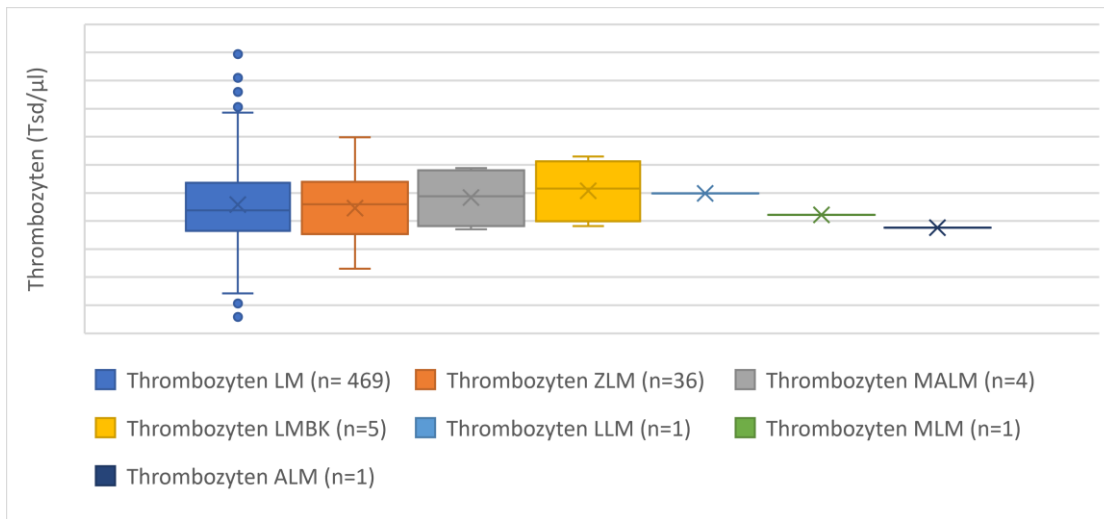


Abbildung 39: Thrombozytenzahl der Patientinnen mit Leiomyomen (LM) und Leiomyomvarianten (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom)

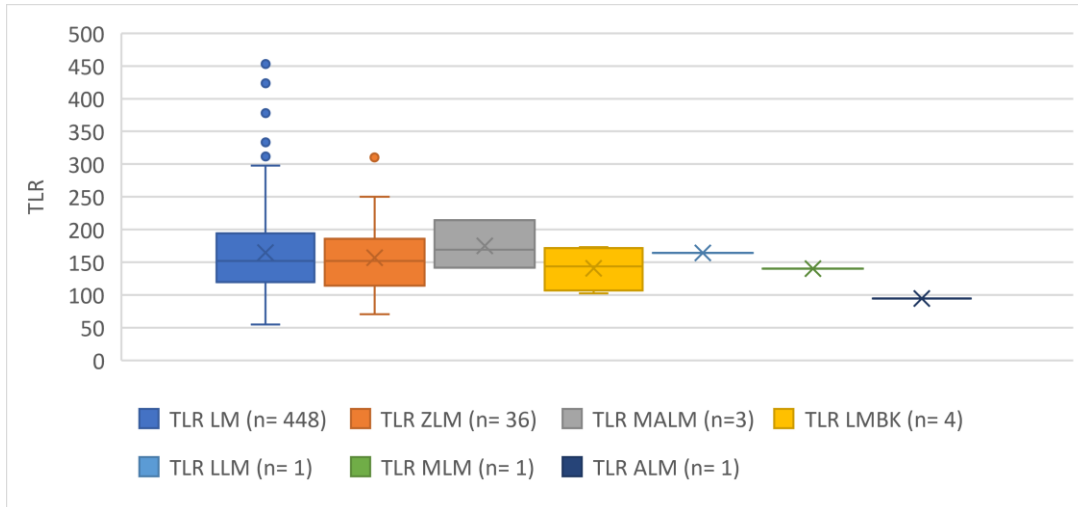


Abbildung 40: Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (TLR) der Patientinnen mit Leiomyom (LM) und Leiomyomvarianten (ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom)

Die TLR betrug bei den Pat. mit MALM im Mittel 175,1 und im Median 169,46 wobei der höchste Wert bei 214,29 und der geringste bei 141,57 lag (SD: 36,69; Varianz: 1345,93).

Bei den Pat. mit LMBK lag die LMR im Mittel bei 140,85 und im Median bei 143,84 mit

einem Max. von 173,15 und einem Min. von 102,55 (SD : 34,57; Varianz: 1194,86). Bei der Pat. mit einem LLM betrug die LMR 164,29, bei der Pat. mit dem MLM 140,32 und bei der Pat. mit dem ALM 94,82 (s. Abb. 40).

Uterine Sarkome:

LDH-Wert

Die LDH-Werte wurden insgesamt bei 2 der 3 Pat. mit einem LMS, bei allen 3 Pat. mit einem LG-ESS und bei der Pat. mit AS bestimmt.

Beide Pat. mit LMS wiesen mit 615 U/l und 246 U/l erhöhte LDH-Werte auf und hatten somit von allen Tumorentitäten die höchsten LDH-Werte. Der Mittelwert betrug 430,5 U/l. Beim Vergleich der Mittelwerte aller Tumorentitäten wiesen die Pat. mit einem LMS deutlich höhere Werte auf, als alle anderen Tumorentitäten. Bei den Pat. mit einem LG-ESS betrug der LDH-Wert im Mittel 206 U/l und im Median 191 U/l mit einem Max. bei 288 U/l und einem Min. bei 139 U/l (SD : 75,62; Varianz: 5719). Bei der Pat. mit dem AS hatte lag der LDH-Wert bei 158 U/l (s. Abb. 41).

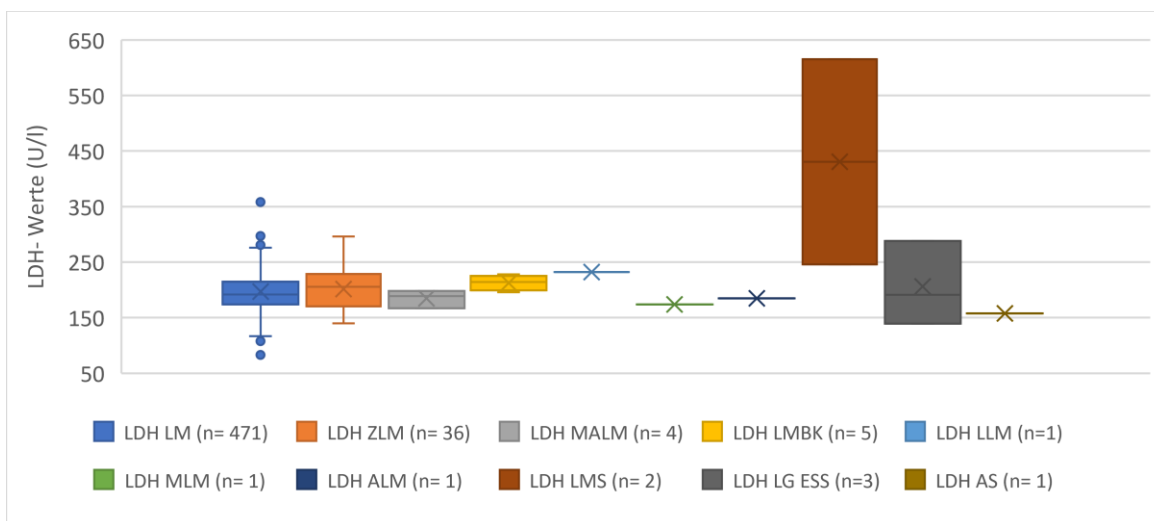


Abbildung 41: LDH-Werte bei allen Tumorentitäten (LM: Leiomyom; ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom; LMS: Leiomyosarkom; LG-ESS: low grade endometriales Stromasarkom; AS: Adenosarkom)

Neutrophile/Lymphozyten-Ratio

Die NLR wurde bei 2 von den 3 Pat. mit LMS, bei allen 3 Pat. mit einem LG-ESS und bei der Pat. mit AS bestimmt.

Bei den Pat. mit LMS betrug die NLR im Mittel 3,05. Ein Wert war hier mit 4,66 sehr hoch und der andere mit 1,44 eher niedrig. Die Pat. mit einem LG-ESS wiesen mit einem Mittelwert der NLR von 4,08 den höchsten Wert von allen Tumorentitäten auf. Im Median lag die NLR hier bei 3,74 mit einem Max. von 5,47 und einem Min. von 3,74 (*SD*: 1,26; Varianz: 1,59). Bei der Pat. mit dem AS betrug die NLR nur 1,16 (s. Abb. 42).

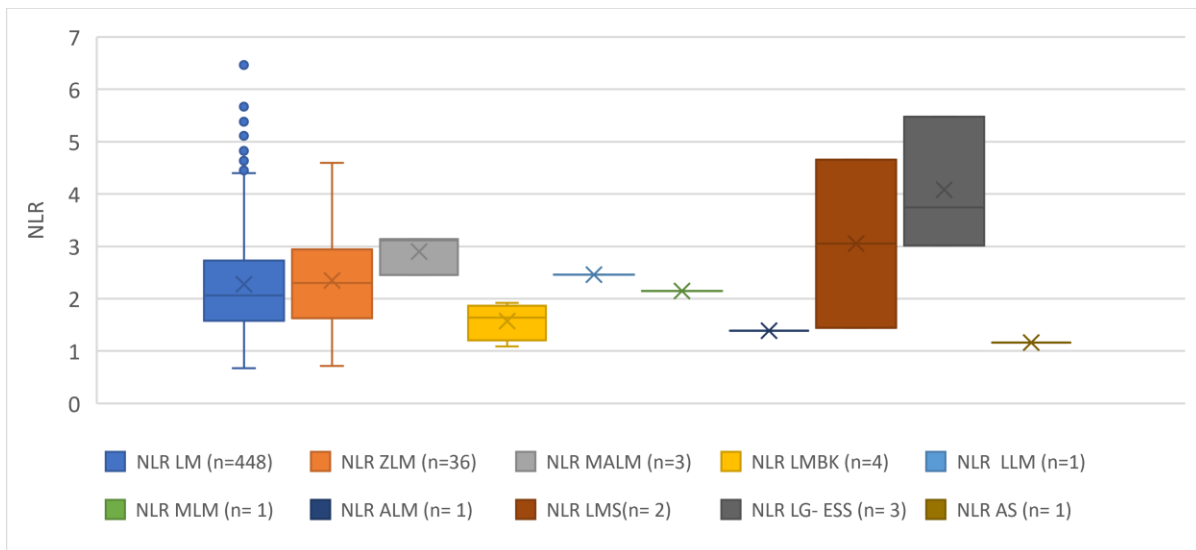


Abbildung 42: Neutrophile/Lymphozyten-Ratio (NLR) aller Tumorentitäten (LM: Leiomyom; ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom; LMS: Leiomyosarkom; LG-ESS: low grade endometriales Stromasarkom; AS: Adenosarkom)

Lymphozyten/Monozyten-Ratio

Die LMR wurde bei 2 von den 3 Pat. mit LMS, bei allen 3 Pat. mit einem LG-ESS und bei der Pat. mit AS bestimmt.

Bei den Pat. mit LMS betrug die LMR im Mittel 4,43. Ein Wert war hier mit 2,13 eher niedrig und der Andere mit 6,73 hoch. Die Pat. mit einem LG-ESS wiesen mit einem Mittelwert der LMR von 3,00 zusammen mit dem LLM den niedrigsten Wert aller Tumorentitäten auf. Im Median lag die LMR hier bei 2,58 mit einem Max. von 3,96 und einem Min. von 2,46 (*SD*: 0,84; Varianz: 0,70). Bei der Pat. mit dem AS betrug die LMR 5,6 (s. Abb. 43).

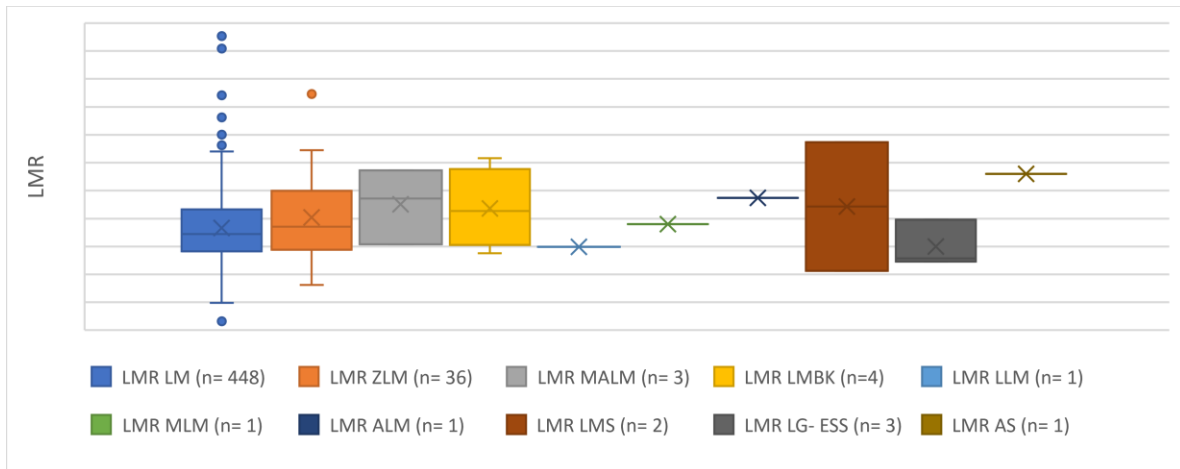


Abbildung 43: Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) aller Tumorentitäten (LM: Leiomyom; ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom; LMS: Leiomyosarkom; LG-ESS: low grade endometriales Stromasarkom; AS: Adenosarkom)

Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio

Die Thrombozyten wurden bei allen 8 uterinen Sarkomen bestimmt.

Bei den Pat. mit LMS betrugen die Thrombozyten im Mittel 398 Tsd/ μ l und im Median 377 Tsd/ μ l. Der höchste Wert lag bei 440 Tsd/ μ l und der niedrigste bei 377 Tsd/ μ l (SD: 36,37; Varianz: 1332).

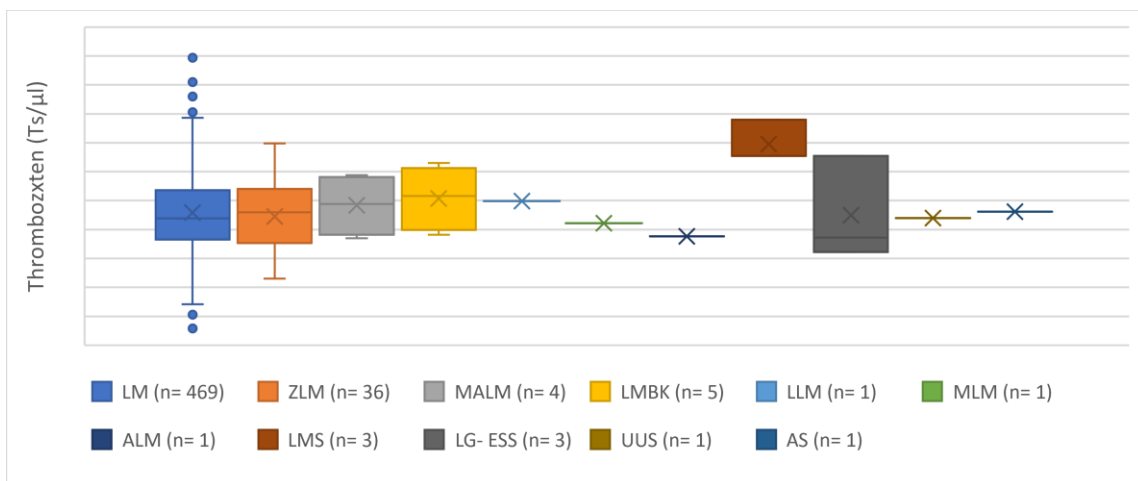


Abbildung 44: Thrombozyten-Werte aller Tumorentitäten (LM: Leiomyom; ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom; LMS: Leiomyosarkom; LG-ESS: low grade endometriales Stromasarkom; UUS: undifferenziertes uterines Sarkom; AS: Adenosarkom)

Beim Vergleich der Mittelwerte aller Tumorentitäten wiesen die Pat. mit einem LMS deutlich höhere Werte auf, als alle anderen Tumorentitäten. Bei den Pat. mit einem LG-ESS betrugen die Thrombozyten im Mittel 274,67 Tsd/ μ l und im Median 236 Tsd/ μ l mit einem Max. bei 377 Tsd/ μ l und einem Min. bei 211 Tsd/ μ l (*SD*: 89,50; Varianz: 8010,33). Bei der Pat. mit dem UUS lagen die Thrombozyten bei 270 Tsd/ μ l und bei der Pat. mit AS bei 281 Tsd/ μ l (s. Abb. 44).

Die TLR wurde bei 2 von den 3 Pat. mit LMS, bei allen 3 Pat. mit einem LG-ESS und bei der Pat. mit AS bestimmt. Hier gab es keine auffällig großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorentitäten. Bei den Pat. mit LMS betrug die TLR im Mittel 162,31. Die Werte lagen bei 188,03 und 136,59. Die Pat. mit einem LG-ESS wiesen im Mittel eine TLR von 176,4 auf. Im Median lag die TLR hier bei 184,38 mit einem Max. von 248 und einem Min. von 96,79 (*SD*: 75,93; Varianz: 5765,92). Bei der Pat. mit dem AS betrug die TLR 143,37 (Abb. 45).

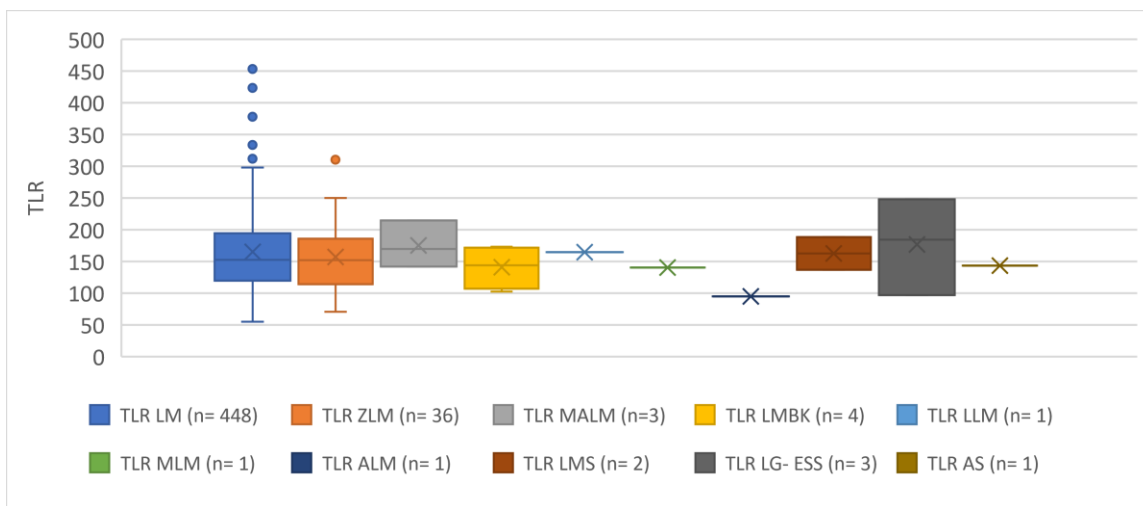


Abbildung 45: Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio aller Tumorentitäten (LM: Leiomyom; ZLM: zellreiches LM; MALM: mitotisch aktives LM; LMBK: LM mit bizarren Kernen; LLM: Lipoleiomyom; MLM: myxoides LM; ALM: Angioleiomyom; LMS: Leiomyosarkom; LG-ESS: low grade endometriales Stromasarkom; AS: Adenosarkom)

5.5. Sonographie und Dopplersonographie (C. Riechmann)

Leiomyome

Eine auffällige Sonographie bestand bei 46 von 470 Fällen (9,79 %). Bei den 78 Frauen ≥ 50 Jahre wurde in 7 Fällen ein sonographisch auffälliger Befund festgestellt (6,0 %). Eine davon hatte zusätzlich ein schnelles Wachstum (1,28 %). Die 46 auffälligen sonographischen Befunde wurden in 12 Fällen als Nekrosen (26,09 %), in 27 Fällen als Zysten (58,7 %) und bei 38 Befunden als degenerative Veränderungen interpretiert (82,61 %).

Insgesamt wurde bei 290 LM-Pat. eine farbkodierte Dopplersonographie durchgeführt. Von diesen wiesen 235 eine vorwiegend periphere Durchblutung (81,03 %), 5 eine vorwiegend zentrale Durchblutung (1,72 %) auf und bei 48 Pat. war die zentrale und periphere Durchblutung gleich stark vorhanden (16,55 %). Keine Vaskularisation bestand in 2 Fällen (0,69 %). 15 LM wiesen eine auffallend starke Durchblutung auf (5,17 %). Hiervon waren 3 vorwiegend peripher (13,33 %), eine vorwiegend zentral (6,67 %) und 11 gleichermaßen peripher und zentral durchblutet (73,33 %). Abb. 46 zeigt zwei typische LM mit vorwiegend peripherer Durchblutung.

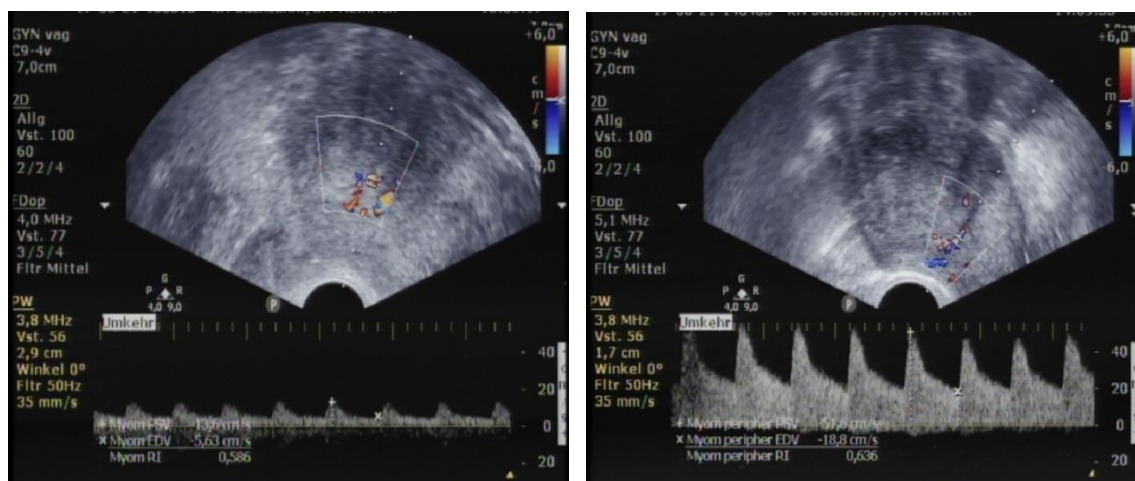


Abbildung 46: typische Leiomyome mit vorwiegend peripherer Vaskularisierung (links: RI 0,59; rechts: RI 0,64)

Es erfolgte die Messung des RI im zentralen Bereich des Tumors (RI zentral), in der Tumorperipherie (RI peripher) und in der A. uterina. Beim RI zentral wurden insgesamt 270 Messungen durchgeführt, 162 waren hiervon verwertbare Messwerte und bei 108 Dopplerbefunden war keine zentrale Durchblutung vorhanden. Der RI peripher wurde

insgesamt bei 275 Pat. bestimmt, 274 waren hiervon verwertbare Messwerte und ein LM wies keine periphere Durchblutung auf. Dieses LM hatte weder eine periphere, noch eine zentrale Durchblutung. Bei 231 Pat. wurde der RI in der A. uterina bestimmt.

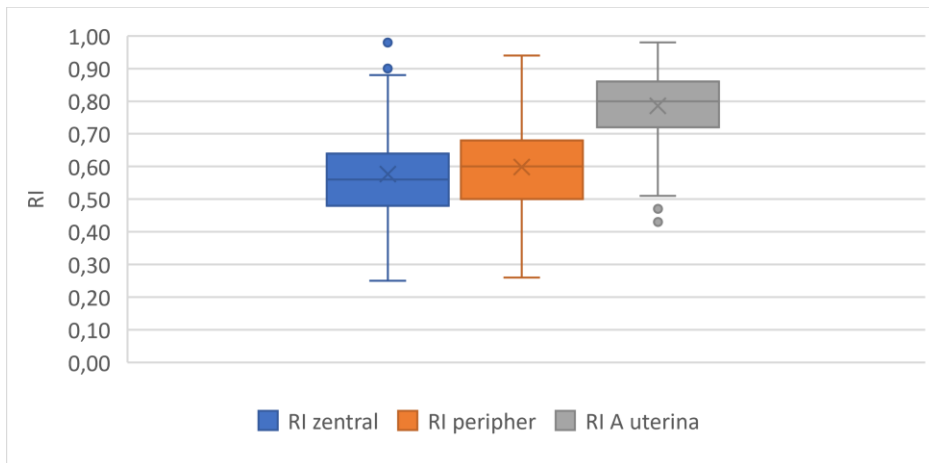


Abbildung 47: zentral und peripher im Leiomyom gemessener RI, sowie RI der A. uterina aller Leiomyome im Vergleich

Der RI zentral betrug im Mittel 0,58 und im Median 0,56 mit einem Maximum von 0,99 und einem Minimum von 0,25 (SD : 0,13; Varianz: 0,0181). Der RI peripher lag im Mittel und im Median bei 0,6, wobei der höchste Wert bei 0,94 und der Niedrigste bei 0,43 lag (SD : 0,13; Varianz: 0,0162). Der RI der A. uterina wies im Mittel einen RI von 0,79 und im Median von 0,8 auf, der höchste Wert betrug 0,98 und der Niedrigste 0,43 (SD : 0,11; Varianz: 0,0111) (s. Abb. 47).

Bezieht man den Mittelwert des RI auf die Tumorgröße, sank der RI zentral und der RI peripher mit zunehmender Tumorgröße, während der RI der A. uterina nahezu konstant blieb (s. Abb. 48).

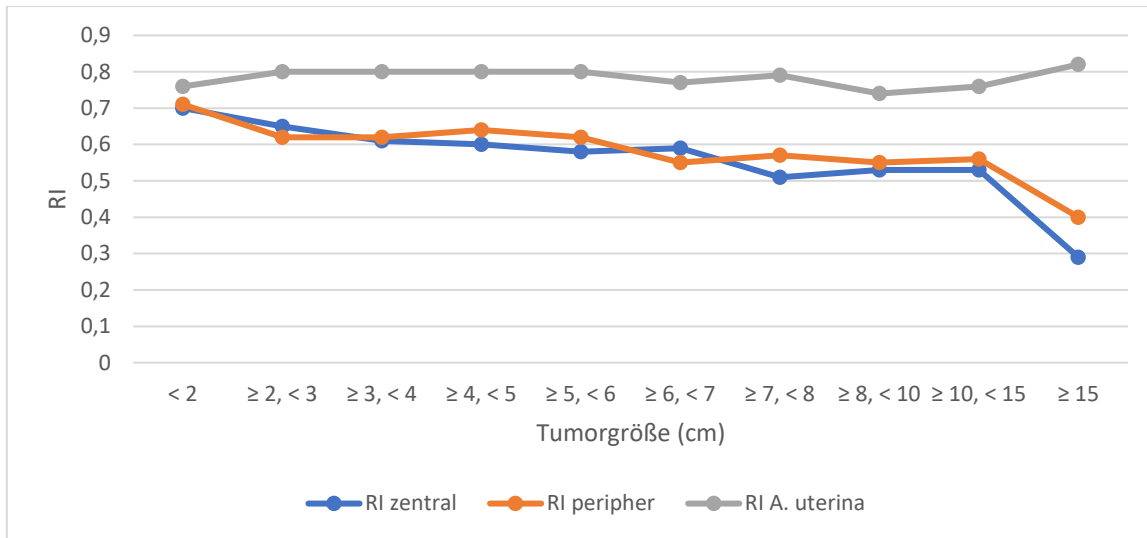


Abbildung 48: Beziehung zwischen den Mittelwerten des zentral und peripher im Leiomyom, sowie in der A. uterina gemessenen RI und der Tumorgröße der Leiomyome

Zwischen dem zentralen RI im Tumor und der Tumorgröße bestand eine negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,33 (s. Abb. 49). Bei dem RI der Tumorperipherie zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation. Der Korrelationskoeffizient war mit -0,27 etwas geringer, als bei dem zentralen RI (s. Abb. 50). Bei dem in der A. uterina gemessenem RI bestand eine schwache negative Korrelation mit der Tumorgröße (Korrelationskoeffizient: -0,13). Eine Korrelation mit dem Alter war nicht vorhanden.

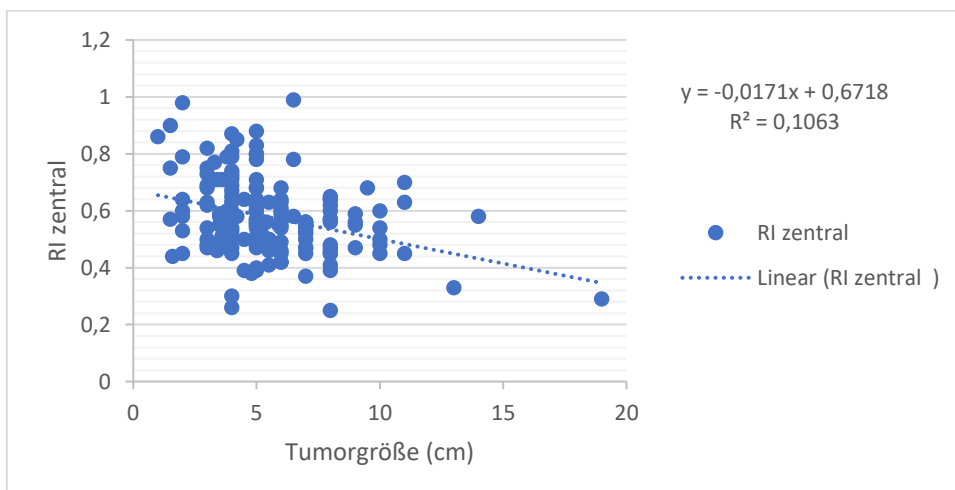


Abbildung 49: Korrelation zwischen zentral im Tumor gemessenem RI und der Tumorgröße aller Leiomyome

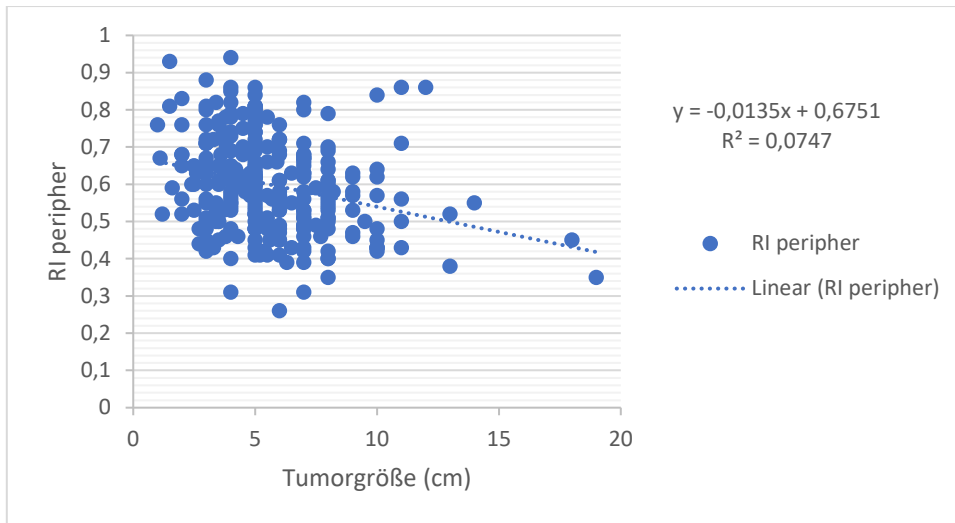


Abbildung 50: Korrelation zwischen dem in der Tumorperipherie gemessenen RI und der Tumorgröße aller Leiomyome

Der RI zentral ($p = 0,0002$) und der RI peripher ($p = 1,59 \times 10^{-7}$) waren bei LM mit einer Tumorgröße ≤ 5 cm (RI zentral: $n = 92$; RI peripher: $n = 151$) hochsignifikant höher, als bei einer Tumorgröße > 5 cm (RI zentral: $n = 69$; RI peripher: $n = 123$) (s. Abb. 51). Dies traf bei dem RI der A. uterina nicht zu ($p = 0,3805$).

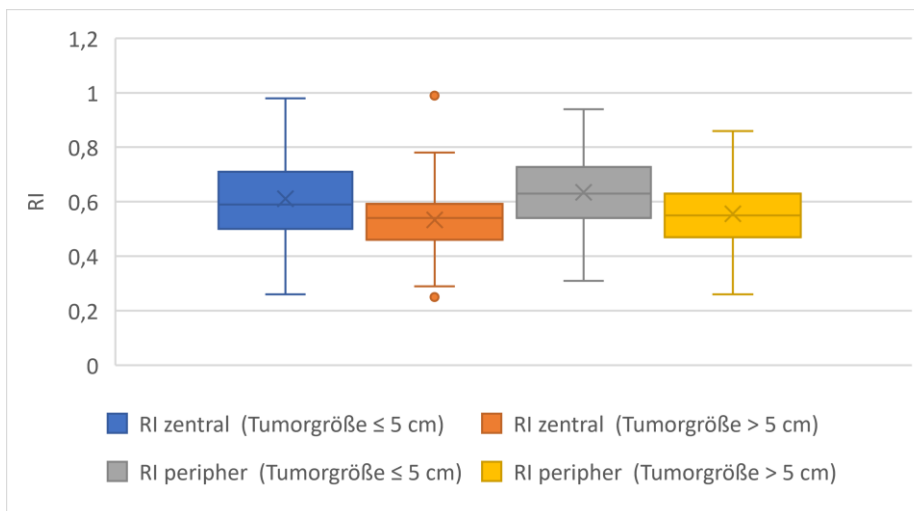


Abbildung 51: Vergleich des zentral und peripher im Leiomyom gemessenen RI bei einer Tumorgröße ≤ 5 und > 5 cm

Bei der Betrachtung der gemessenen RI-Werte bei solitären und multiplen Tumoren im Vergleich fiel auf, dass sowohl bei dem zentral im Tumor gemessenen, als auch bei dem peripher gemessenen RI bei multiplen LM höhere Werte gemessen wurden, als bei

Solitärtumoren. Die Messung erfolgte bei den Pat. mit multiplen LM immer im größten Tumor. Bei dem RI der A. uterina zeigte sich dieser Unterschied nicht.

Der zentrale RI lag bei den Solitärtumoren im Mittel und Median bei 0,55 (*SD*: 0,14; Varianz: 0,02) und bei den multiplen LM im Mittel bei 0,6 und im Median bei 0,57 (*SD*: 0,13; Varianz: 0,016). Der Unterschied zwischen dem zentral im Tumor gemessenen RI der solitären und multiplen LM war signifikant ($p = 0,0411$) (s. Abb. 52).

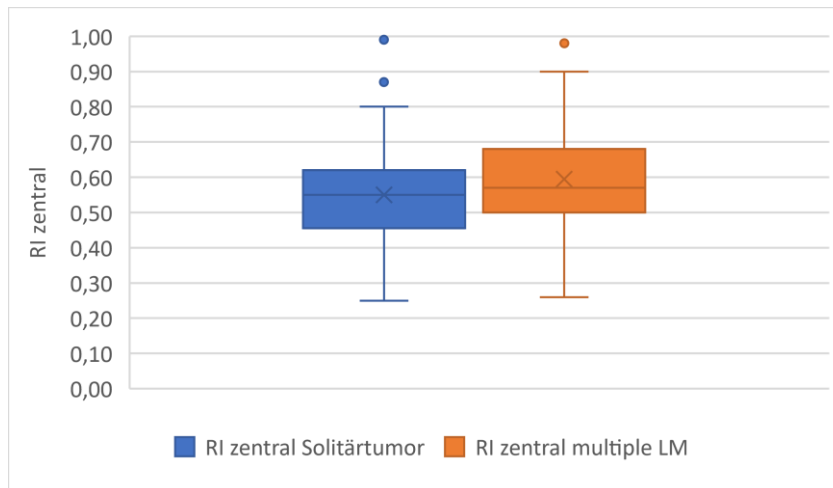


Abbildung 52: Zentral im Tumor gemessener RI bei Solitärtumoren und multiplen Leiomyomen (LM)

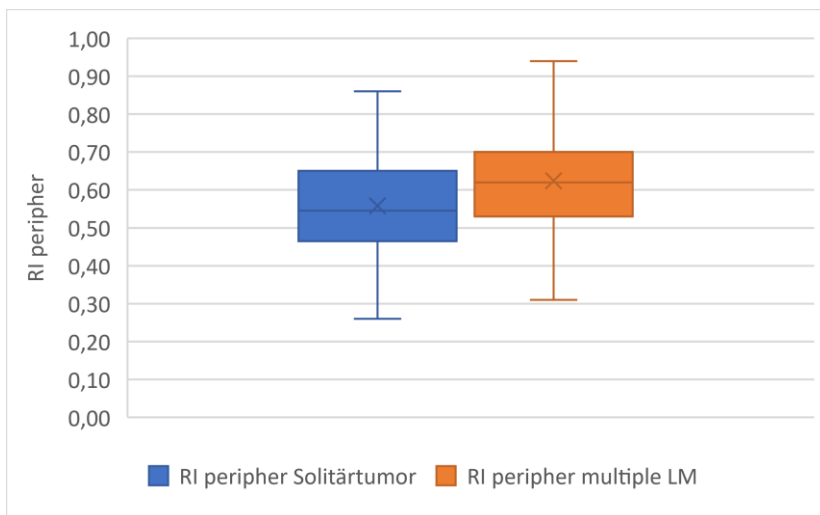


Abbildung 53: RI der Tumorperipherie bei Solitärtumoren und multiplen Leiomyomen (LM)

Der periphere RI lag bei den Solitärtumoren im Mittel bei 0,56 und Median bei 0,54 (*SD*: 0,12; Varianz: 0,015) und bei den multiplen LM im Mittel und Median bei 0,62 (*SD*: 0,12; Varianz: 0,016).

Varianz: 0,015). Der Unterschied zwischen dem in der Tumorperipherie gemessenen RI der solitären und multiplen LM war hochsignifikant ($p = 1,74 \times 10^{-5}$) (s. Abb. 53).

Der RI der A. uterina betrug bei den Solitärtumoren im Mittel 0,78 und Median 0,79 (*SD*: 0,1; Varianz: 0,0094) und bei den multiplen LM im Mittel 0,79 und im Median bei 0,8 (*SD*: 0,11; Varianz: 0,01). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,6205$).

Von den insgesamt 40 LM mit starken degenerativen Veränderungen waren 7 sonographisch auffällig (17,5 %), während bei den 250 LM ohne degenerative Veränderungen nur 25 sonographische Auffälligkeiten zeigten (10 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,1598$). Bei 19 der 40 LM mit starken degenerativen Veränderungen wurde eine farbkodierte Dopplersonographie durchgeführt. Von diesen wiesen 18 eine vorwiegend periphere Durchblutung auf (94,74 %) und nur ein LM war peripher und zentral gleichermaßen durchblutet (5,26 %). Von den 250 LM ohne degenerativen Veränderungen wurde bei 159 eine farbkodierte Dopplersonographie durchgeführt. Von diesen wiesen 131 eine vorwiegend periphere (82,39 %), eins eine vorwiegend zentrale Vaskularisation auf (0,63 %) und 27 waren peripher und zentral gleichermaßen durchblutet (16,98). Keine der LM mit starken degenerativen Veränderungen und 10 der LM ohne degenerative Veränderungen (6,29 %) wies eine besonders starke Vaskularisation auf.

Der RI zentral lag bei den LM mit starken degenerativen Veränderungen mit im Mittel 0,55 und im Median 0,53 (*SD*: 0,09; Varianz: 0,0083) etwas unter den LM ohne degenerative Veränderungen mit im Mittel 0,58 und im Median 0,56 (*SD*: 0,14; Varianz: 0,019), ein signifikanter Unterschied war es jedoch nicht ($p = 0,3950$).

Der RI peripher betrug bei den LM mit starken degenerativen Veränderungen im Mittel 0,55 und im Median 0,57 (*SD*: 0,13; Varianz: 0,0181) und bei den LM ohne degenerative Veränderungen im Mittel und im Median 0,61 (*SD*: 0,13; Varianz: 0,016). Der Unterschied war hier knapp nicht signifikant ($p = 0,0865$).

Der RI der A. uterina lag bei den LM mit starken degenerativen Veränderungen im Mittel bei 0,82 und im Median bei 0,83 (*SD*: 0,08; Varianz: 0,006) und bei den LM ohne degenerative Veränderungen im Mittel bei 0,79 und im Median 0,81 (*SD*: 0,11; Varianz: 0,01), auch hier bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1636$).

Zellreiche Leiomyome

Von den insgesamt 36 Pat. mit ZLM hatten 6 einen auffälligen sonographischen Befund (16,67 %). Bei den LM-Pat. machte dieser Anteil 9,79 % aus. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0215$). Von den insgesamt 10 Frauen mit ZLM, die 50 Jahre und älter waren, hatten 2 Pat. einen auffälligen Sonographiebefund (20 %), bei den LM-Pat. waren es nur 1,28 %. Von den 6 Pat. mit ZLM und auffälligen Ultraschallbefund wiesen 2 Pat. Nekrosen (33,33 %) und alle 6 zystische und degenerative Veränderungen auf.

Insgesamt wurde bei 28 der 36 Pat. mit ZLM eine farbkodierte Dopplersonographie durchgeführt. 22 Pat. wiesen eine vorwiegend periphere (78,57 %) und keine eine vorwiegend zentrale Vaskularisation auf. Bei 6 Pat. war die Durchblutung peripher und zentral gleichermaßen ausgeprägt (21,43 %). Eine besonders starke Vaskularisation wiesen 5 der 28 Pat. auf (17,86 %).

Von den 36 Pat. mit ZLM wurde bei 27 Pat. der RI zentral im Tumor gemessen. Von diesen war bei 7 Pat. keine messbare Durchblutung zentral im Tumor vorhanden. Der RI im Tumor betrug bei den Pat. mit ZLM im Mittel 0,52 und bei den LM-Pat. 0,58. Der Medianwert lag bei 0,5 mit einem Max. bei 0,79 und einem Min. bei 0,32 ($SD: 0,14$; Varianz: 0,02). Der Unterschied zwischen dem zentralen RI der Pat. mit ZLM und mit LM war jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0,076$) (s. Abb. 54).

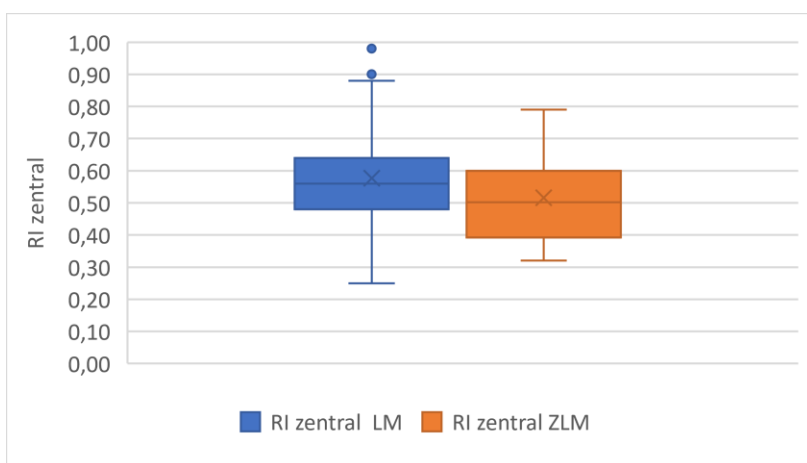


Abbildung 54: RI zentral im Tumor bei Patientinnen mit zellreichem Leiomyom (ZLM) und Leiomyom (LM) im Vergleich

Der in der Tumorperipherie gemessene RI wurde bei 23 der insgesamt 36 Pat. mit ZLM bestimmt. Bei keiner dieser Pat. war keine messbare Durchblutung vorhanden. Während der peripher gemessene RI bei den ZLM im Mittel 0,55 betrug, lag er bei den LM bei 0,6, wobei der Max. bei 0,81 und der Min. bei 0,32 lag (SD : 0,14; Varianz: 0,02). Auch wenn der peripher gemessene RI bei den ZLM im Mittel und im Median höher waren, bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1014$) (s. Abb. 55).

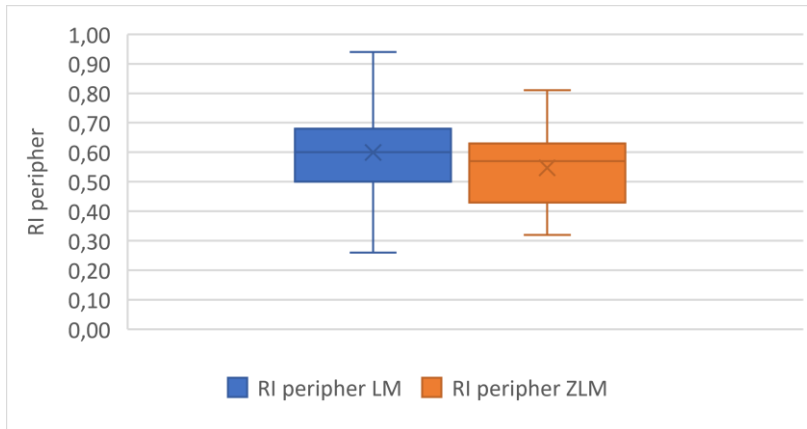


Abbildung 55: RI peripher bei zellreichem Leiomyom (ZLM) und Leiomyom (LM) im Vergleich

Der RI in der A. uterina wurde bei 22 Pat. mit ZLM bestimmt. Dieser betrug bei den Pat. mit ZLM im Mittel und im Median 0,72, wobei der höchste Wert bei 0,91 und der niedrigste bei 0,48 lag (SD : 0,10; Varianz: 0,0107). Bei den LM-Pat. betrug der RI der A. uterina 0,79. Hier bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem RI in der A. uterina bei den ZLM und LM ($p = 0,01287$) (s. Abb. 56).

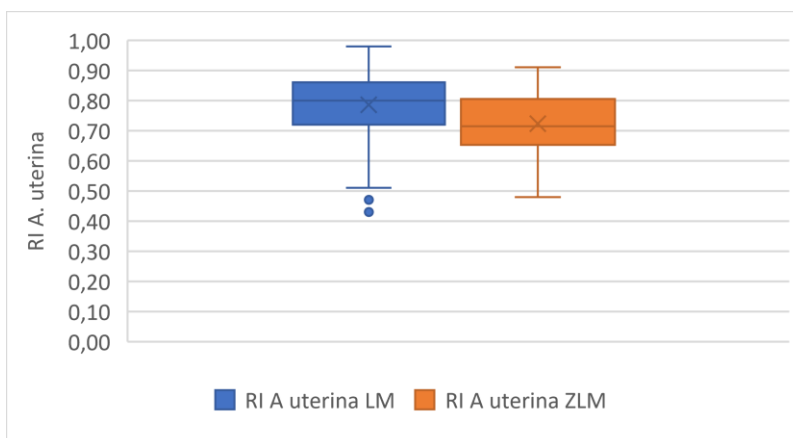


Abbildung 56: RI der A. uterine bei zellreichen Leiomyomen (ZLM) und Leiomyomen (LM) im Vergleich

Andere LM-Varianten: mitotisch aktives Leiomyom, Leiomyom mit bizarren Kernen, Lipoleiomyom, myxoides Leiomyom und Angioleiomyom

Weder die 4 Pat. mit MALM, noch die 5 mit LMBK wiesen einen auffälligen Ultraschallbefund auf. Das LLM, das MLM und das ALM waren alle sonographisch auffällig. Im Einzelnen wiesen das LLM degenerative Veränderungen, das MLM und das ALM zystische und degenerative Veränderungen.

Eine Farbdopplersonographie erfolgte bei 3 von 4 MALM, dem MLM und dem ALM. Von den 3 MALM wiesen 2 eine vorwiegend periphere Durchblutung auf und eins war peripher und zentral gleichermaßen durchblutet. Das MLM wies ebenfalls eine vorwiegend periphere Durchblutung auf, während das ALM peripher und zentral durchblutet war und eine ungewöhnlich starke Vaskularisation aufwies.

Bei den MALM waren 2 verwertbare Messungen des RI vorhanden. Sowohl der RI zentral, als auch der RI peripher betrugen im Mittel 0,72 und der RI der A. uterina lag bei 0,83. Das MLM hatte einen RI zentral von 0,52, einen RI peripher von 0,55 und einen RI der A. uterina von 0,64. Bei dem ALM war die periphere und zentrale Durchblutung des Tumors gleichermaßen ausgeprägt. Der zentral gemessene RI betrug 0,48, der peripher gemessene RI 0,62 und der RI der A. uterina 0,67.

Uterine Sarkome

Von den 8 Sarkom-Pat. hatten 5 einen auffälligen sonographischen Befund (62,5 %). Bei den LM-Pat. machte dieser Anteil 9,79 % und bei den ZLM 16,67 % aus.

Alle LMS, eine der 3 LG-ESS und das UUS waren sonographisch auffällig. Die sonographisch auffälligen LMS und das LG-ESS wiesen alle Nekrosen, degenerative und zystische Veränderungen auf. Beim UUS wurden nur degenerative und zystische Veränderungen dargestellt.

Eine Farbdopplersonographie erfolgte bei jeweils 2 Pat. mit LMS und LG-ESS. Bei den LG-ESS überwog bei dem einen Tumor die zentrale, bei dem Anderen die periphere Durchblutung. Bei den LMS waren die periphere und zentrale Durchblutung gleichermaßen ausgeprägt. Einer der beiden Tumoren wies eine außergewöhnlich starke Vaskularisation auf.

Bei den LMS waren 2 verwertbare Messwerte von RI zentral, peripher und der A. uterina vorhanden. Der RI zentral lag im Mittel und Median bei 0,35 (0,34 und 0,35) und der RI peripher bei 0,45 (0,41 und 0,48), der RI der A. uterina betrug im Mittel 0,76 (0,69 und 0,84). Bei den LG-ESS waren ebenfalls 2 Messungen von RI zentral, peripher und der A. uterina vorhanden. Der RI zentral lag im Mittel bei 0,52 (0,41 und 0,62), der RI peripher bei 0,6 und der RI der A. uterina bei 0,78 (0,76 und 0,79).

6. Einzelfalldarstellungen (C. Riechmann):

Fall 1: Lipoleiomyom

Eine 57-jährige Pat. wurde mit einem Uterus myomatosus mit Wachstumstendenz zur HE eingewiesen. Anamnestisch gab die Pat. nach jahrelang vorausgegangener HMB nun keine Beschwerden an. Vorausgegangen waren zwei Mamma-PEs vor 30 Jahren mit einem benignen Befund bei belastender Familienanamnese (Mutter der Pat. war an einem Mammakarzinom erkrankt), eine histologisch unauffällige Abrasio vor 6 Jahren und ein Pap I vor einem Jahr.

Bei der Aufnahme betrug die LDH 219 U/l, die NLR 2,59, die LMR 4,56 und die Thrombozyten lagen bei 299 Tsd/ μ l.



Abbildung 57: Präoperative Sonographie mit Darstellung von zystischen und degenerativen Veränderungen innerhalb eines Lipoleiomyoms

Sonographisch kam der Uterus mit 12 x 8 cm und einem subserösen LM im Bereich des Fundus uteri von 8 x 8 cm zur Darstellung. Innerhalb des LM fiel ein deutlich echoreicher glatt begrenzter halbmondförmiger Bereich neben einem eher echoleeren ovalen Befund auf (s. Abb. 57).

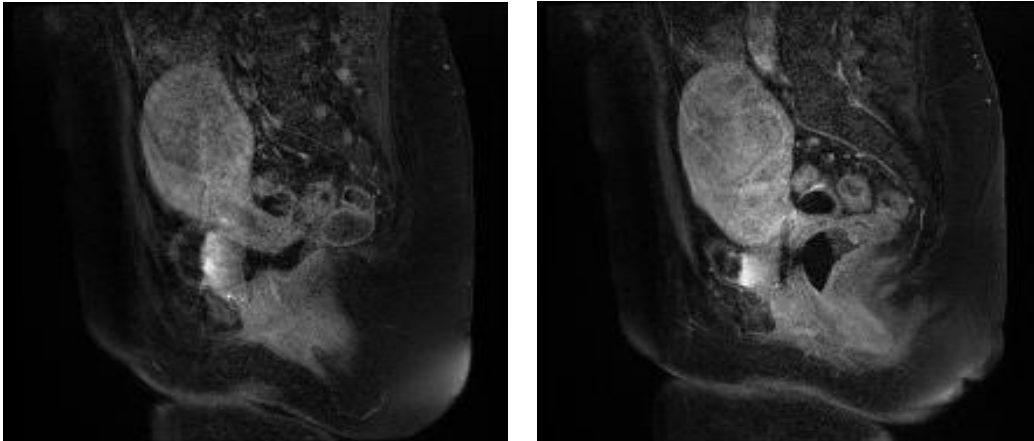


Abbildung 58: Präoperative MRT Becken mit Darstellung eines glatt begrenzten Lipoleiomyoms

Das e.m. durchgeführte MRT zeigte ein großes teilweise hyperintenses subseröses LM und noch weitere kleinere LM (s. Abb. 58).

Nach ausführlicher Beratung der Pat. erfolgte eine TLH mit beidseitiger Salpingektomie. Aufgrund des großen LM war eine vaginale Extraktion des Uterus (467g) nicht möglich, sodass ein Morcelllement durchgeführt wurde.

Histologisch ergab sich ein LLM mit regressiven Veränderungen. (Institut für Pathologie, Uniklinik Ffm)

Fall 2: Ektopes retroperitoneales Leiomyom

Die 56-jährige Pat. kam mit Rückenschmerzen in unsere Sprechstunde. Es erfolgte bereits eine orthopädische Abklärung. In der MRT wurde ein großes LM des Uterus beschrieben. Die Pat. war seit 2 Jahren in der Menopause und erhielt eine Hormonersatztherapie mit Tibolon 2,5 mg/d. Sie hatte zwei Kinder spontan geboren und war seit 20 Jahren tubensterilisiert. Vor 15 Jahren erhielt sie eine fraktionierte Abrasio. Es bestand keine laparoskopische ME in der Vorgeschichte.

Sonographisch stellte sich der V.a. auf ein ca. 10 x 7,5 x 8,9 cm subseröses LM, welches von der Echogenität dem Uterusmyometrium glich und sich wie ein typisches LM darstellte. Die echoarmen Bereiche könnten degenerativen Veränderungen entsprechen (s. Abb. 59).



Abbildung 59: Verdacht auf ein großes subseröses Leiomyom

Das LM war lediglich peripher zirkulär vaskularisiert. Der peripher gemessene RI betrug 0,4 (s. Abb. 60). Das große LM lag dem Uterus direkt an, eine direkte Gefäßversorgung konnte dopplersonographisch jedoch nicht dargestellt werden.



Abbildung 60: Der peripher gemessene RI des Leiomyoms aus Abb. 59 betrug 0,4

In der außerhalb durchgeführten MRT wurde der V.a. ein subseröses LM dem Uterus ventral angrenzend geäußert. Die Raumforderung stellte sich in der T2W inhomogen hyperintens, sowie in T1W hypointens mit einer leichten Kontrastmittelaufnahme dar.

Beurteilt wurde der Befund im Vergleich zur Voraufnahme als deutlich größenprogredientes subseröses jetzt kompliziertes LM ventral des Uterus. Des Weiteren wurde ein intramurales LM rechts diagnostiziert.

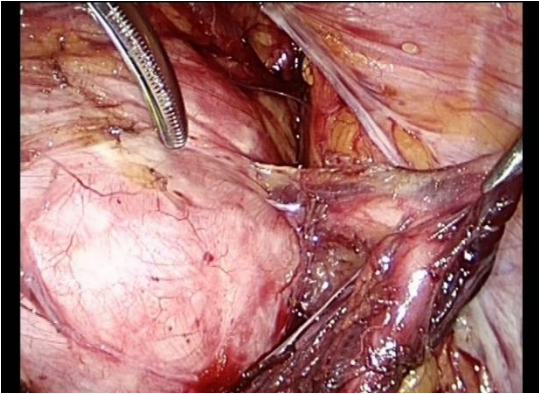


Abbildung 61: Intraoperatives Eröffnen des Retroperitoneums der rechten Beckenwand und Ureterolyse zum Ausschälen des Leiomyoms

Intraoperativ stellte sich der Befund als retroperitoneal an der rechten Beckenwand liegender Tumor dar, ohne Verbindung zum Uterus. Laparoskopisch wurde eine Tumorexstirpation an der rechten Beckenwand mit laparoskopischer Ureterolyse rechts durchgeführt (s. Abb. 61).

Histologisch wurde das Präparat (300 g) als ektopes ausgeprägt regressiv verändertes und narbig durchbautes LM von der rechten Beckenwand beurteilt (s. Abb. 62).



Abbildung 62: Exstirpiertes und inzidiertes ektopes Leiomyom auf dem OP-Tisch

Fall 3: Zellreiches Leiomyom

Die 32-jährige Pat. wurde von ihrer Gynäkologin mit einem knapp 6 cm transmuralen LM zur ME eingewiesen. Bei der Nulligravida bestand latenter Kinderwunsch, die Pat. war nicht voroperiert. Es bestand keine HMB oder Dysmenorrhoe, keine Unterbauchschmerzen und kein Druckgefühl.

Sonographisch sah man bei der Doppleruntersuchung ein solitäres stark vaskularisiertes LM im Bereich des Fundus uteri des retroflektierten Uterus (s. Abb. 63). Der RI wurde nicht gemessen. Die LDH betrug präoperativ 210 U/l, die NLR 1,87 und die LMR 3,29.

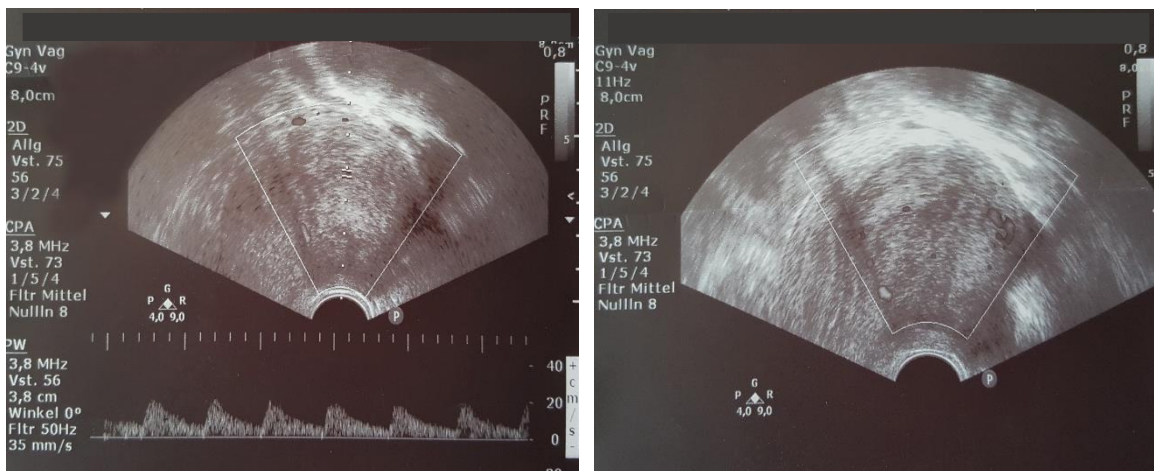


Abbildung 63: Präoperativer sonographischer Befunde eines zellreichen Leiomyoms

Mit der Pat. wurde eine HSK und LSK mit ME besprochen und durchgeführt. Intraoperativ gestaltete sich die ME erschwert, da sich keine reguläre LM-Kapsel darstellen ließ und das sehr weiche, gelbliche LM-Gewebe nur schlecht vom umgebenden Myometrium abpräparieren war. Das Gewebe ließ sich nicht greifen, da es beim Fassen zerfiel. Aufgrund der zusätzlich auftretenden Blutung, wurde die OP abgebrochen und vorerst nur eine PE des Tumors zur histologischen Untersuchung entnommen. Die Uterusrekonstruktion erfolgte per einstülpender Naht (s. Abb. 64).



Abbildung 64: Intraoperativer Befund eines sehr weichen zellreichen Leiomyoms

Der Pathologe diagnostizierte ein ZLM. Der Befund wurde zur referenzpathologischen Zweitbegutachtung weitergeleitet und die Diagnose bestätigt.

In der postoperativ durchgeführten MRT wurde das 5,2 cm durchmessende Hinterwandmyom mit abgrenzbarer Kapsel, einem inhomogenen Aufbau und dem V.a. eine zentrale regressive Nekrose (DD: Tumorzerfall nicht sicher auszuschließen) und ohne zusätzliche Malignitätszeichen beschrieben.

Der Pat. wurde empfohlen, sich nach 3 Monaten zur Re-LSK mit Tumorexstirpation wiedervorzustellen.

In der vor dem 2. operativen Eingriff durchgeführten Sonographie kam erneut die ausgeprägte periphere und zentrale Vaskularisation zur Darstellung (s. Abb. 65).

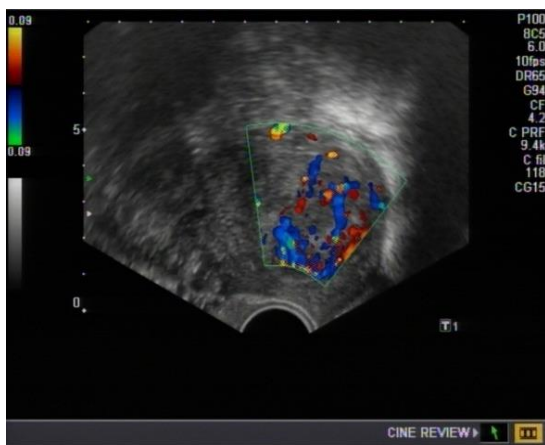


Abbildung 65: Dopplersonographie vor dem 2. operativen Eingriff: Starke zentrale und periphere Vaskularisation eines zellreichen Leiomyoms

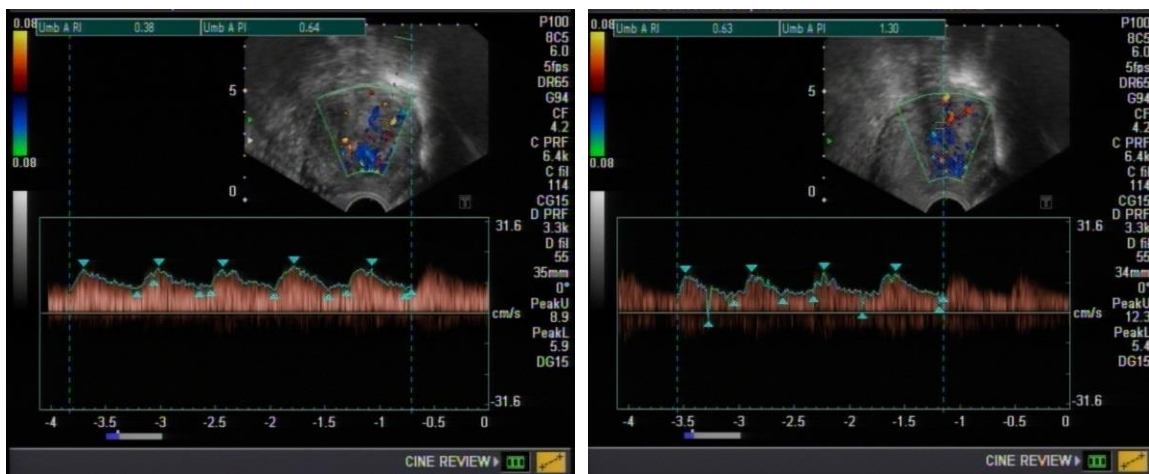


Abbildung 66: Dopplersonographie des zellreichen Leiomyoms aus Abb. 65: zentraler RI: 0,38, peripherer RI: 0,63

Der zentral gemessene RI betrug 0,38 und der peripher gemessene 0,63 (s. Abb. 66).

Kernspintomographisch wurde nun die in der Uterushinterwand gelegene Raumforderung mit inzwischen 6,8 cm größtenprogredient zum Vorbefund beschrieben. Das T2-Signal war relativ hoch, eine Kontrastmittelaufnahme war jedoch nicht zu verzeichnen (s. Abb. 67). Präoperativ wurde leider kein Differentialblutbild und keine LDH bestimmt. Die Pat. war weiterhin beschwerdefrei.

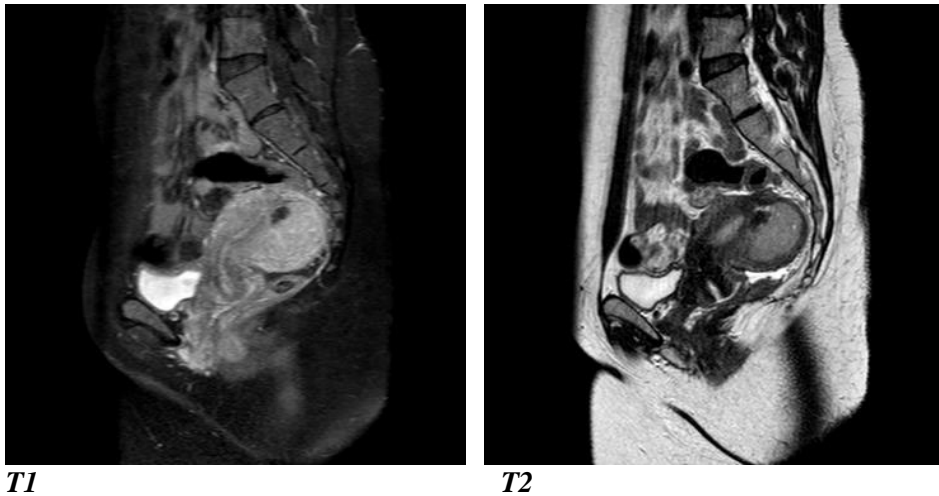


Abbildung 67: MRT eines zellreichen Leiomyoms vor dem 2. operativen Eingriff

Es erfolgte eine Re-LSK mit Enukleation des LM und Morcellieren des Befundes vorsorglich im Bergebeutel (s. Abb. 68).

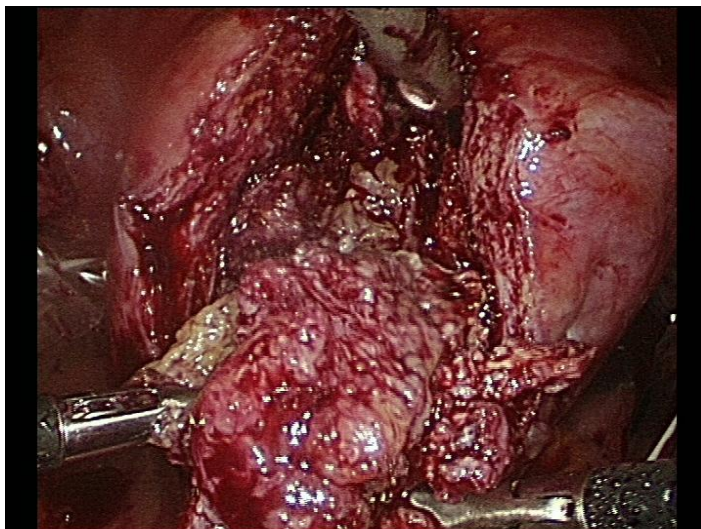


Abbildung 68: Intraoperativer Situs des 2. operativen Eingriffs: sehr weiches zellreiches Leiomyom

Das histologische Ergebnis bestätigte den Vorbefund, entfernt wurde ein ca. 75 g schweres ZLM.

Eine erneut durchgeführte MRT und Second-look-LSK nach 10 Monaten ergab einen unauffälligen Befund ohne Anhalt für ein Rezidiv. Bis heute ist die Pat. rezidivfrei (s. Abb. 69).

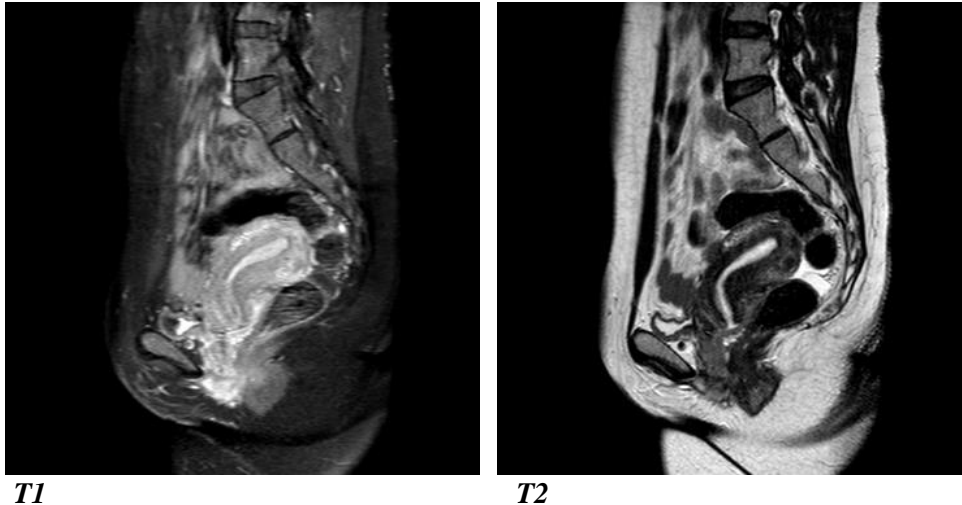


Abbildung 69: MRT, 6 Monate nach Myomenukleation

Fall 4: Myxoides Leiomyom

Mit seit 4 Monaten bestehendem Kinderwunsch und einem sonographisch fast 10 cm großen transmuralen Hinterwandmyom wurde die 29-jährige Pat. zur operativen Therapie bei uns eingewiesen. Die Sonographie wurde bei der Pat. im Rahmen des Kinderwunsches erstmalig durchgeführt. Seit einem Monat nahm die Pat. UPA 5 mg/d und war darunter beschwerdefrei. Es erfolgten bisher keine Voroperationen, die Pat. war Nulligravida.

Die LDH betrug 174 U/l, die NLR 2,15, die LMR 3,79, Die Thrombozyten 261 Tsd./ μ l.

In der Sonographie stellte sich das solitäre LM relativ homogen und isoechogen zum Uterus dar (s. Abb. 70). Die Gefäße erschienen eher radiär angeordnet.

Das LM war vorwiegend peripher durchblutet, der periphere RI betrug 0,55 (s. Abb. 71).

Operativ erfolgte, bei Wunsch zum möglichst organerhaltenden Vorgehen, eine laparoskopische ME mit Morcelllement des sehr weichen LM im Bergebeutel. Die weiche Konsistenz führte der Operateur intraoperativ auf die Vortherapie mit UPA zurück. Das Präparat wog 540 g und wies makroskopisch zum Teil glasig glänzende Resektate mit

gelblich-grauer Schnittfläche auf. Histologisch wurde das LM als MLM ohne Anhalt für Malignität beurteilt. (Optipath, MVZ für Pathologie Ffm)

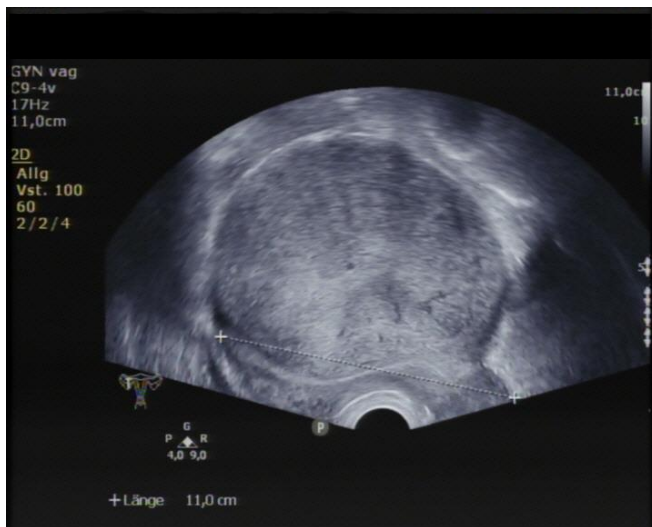


Abbildung 70: Präoperativer Sonographiebefund eines myxoiden Leiomyoms

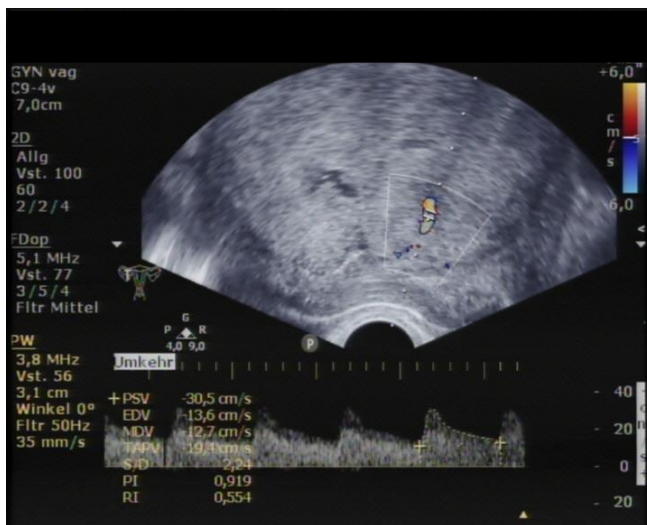


Abbildung 71: Myxoleiomyom aus Abb. 70 mit einem peripheren RI von 0,55

Fall 5: Angioleiomyom

Die Einweisung der 38-jährigen chinesischen Pat. erfolgte mit einem seit 5 bis 6 Jahren bekannten Uterus myomatosus mit schon länger bestehender HMB und Dysmenorrhoe. Des Weiteren gab sie Unterbauchschmerzen und ein Druckgefühl an. Vor 20 Jahren hatte die Pat. per Sectio caesarea entbunden, zusätzlich davor 2 Abortabrasiones. Seit 20 Jahren lag eine intrauterine Spirale, welche seitdem nicht gewechselt wurde.

Palpatorisch reichte der Uterus bis über den Nabel. Sonographisch war die größte Raumforderung des Uterus inhomogen und zeigt zystische Anteile (s. Abb. 72).

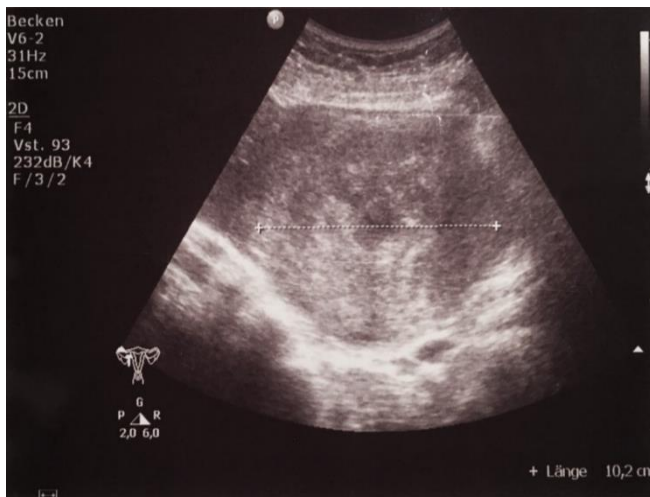


Abbildung 72: Präoperativer Sonographiebefund eines Angioleiomyoms

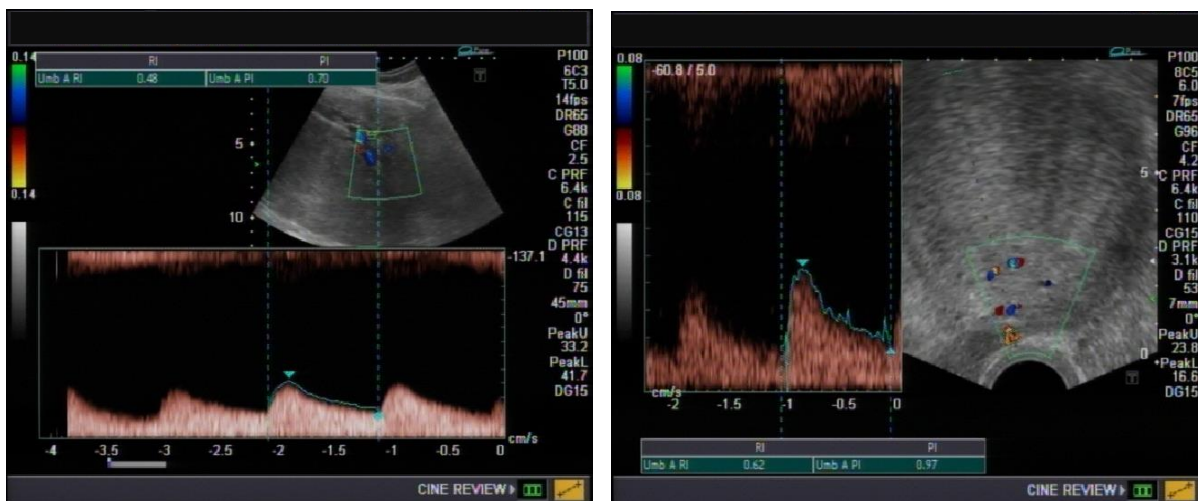


Abbildung 73: Angioleiomyom aus Abb. 72 mit einem zentralen RI von 0,48 und einem peripheren RI von 0,62

Das IUP ließ sich sonographisch auf Nabelhöhe darstellen. Dopplersonographisch bestand eine starke zentrale und periphere Vaskularisation. Der zentrale RI betrug 0,48 und der periphere RI 0,62 (s. Abb. 73). Da die Pat. eine organerhaltende Operation wünschte, wurde eine MRT des kleinen Beckens gefahren, um die große Raumforderung weiter beurteilen zu können. In der MRT wurde eine großvolumige bis zu 12 x 15 cm große Raumforderung im kleinen Becken beschrieben, welche Malignitätskriterien zeigte und am ehesten mit einem Sarkom zu vereinbaren war.

Eindeutig pathologische LK waren nicht darstellbar. Nebenbefundlich wurde eine Adenomyosis uteri und einzelne kleinere typische uterine LM beschrieben (s. Abb. 74).

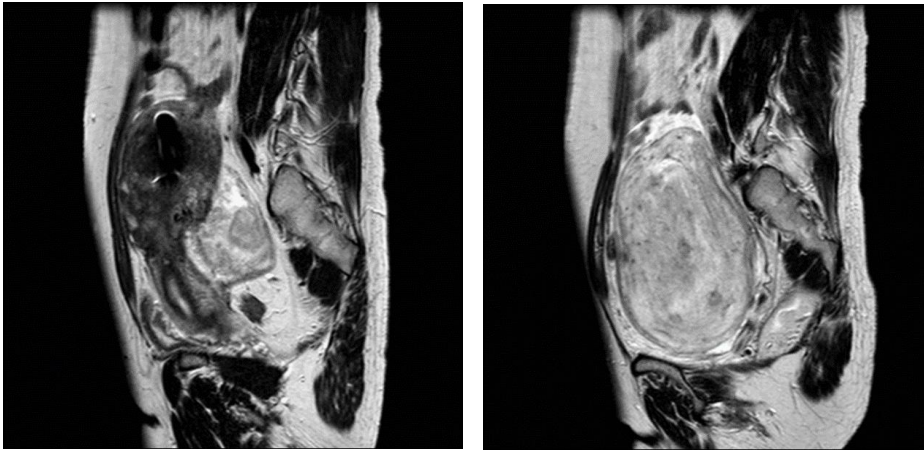


Abbildung 74: Präoperative MRT des Angioleiomyoms aus Abb. 72

Die LDH betrug präoperativ 185 U/l, die NLR 1,39, die LMR 4,73 und die Thrombozyten 238 Tsd./ μ l.

Nach ausführlicher Beratung der Pat. wurde ihr eine Längslaparotomie mit totaler HE empfohlen und diese auch kurzfristig durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Adnexektomie rechts, da die rechte Adnexe mit dem Uterustumor fest adhären und daher nicht zu erhalten war.

Der Uterus wurde ohne Tumorverletzung geborgen. Insgesamt wog der Uterus 1210 g. In dem HE-Präparat mit rechter Adnexe und linker Tube wurden histologisch neben einer Adenomyosis uteri mehreren teilweise große (maximal bis 11 x 11 x 9 cm) ödematöse ALM mit unauffälligen Adnexen beschrieben. Es bestand kein Anhalt für Malignität, insbesondere kein Anhalt für ein LMS. (Pathologisches Institut, Uniklinik Frankfurt a.M.)

Fall 6: Low-grade endometriales Stromasarkom

Die 57-jährige Pat. litt seit 4 Wochen unter Schmierblutungen. Bei Aufnahme blutete die Pat. regelstark. Der letzte Facharztbesuch bei der Gynäkologin lag 1 ½ Jahre zurück, schon damals erfolgte eine diagnostische HSK mit einer fraktionierten Abrasio wegen einer PMB. Ein submuköses LM wurde bei der HSK diagnostiziert und empfohlen operativ hysteroskopisch abzutragen. Bei unauffälligem histologischen Abradatergebnis und vorübergehender Beschwerdefreiheit ließ die Pat. den Eingriff nicht durchführen. Die Pat.

hatte ein Kind spontan geboren, die Menopause lag Jahre zurück. Die Pat. war starke Raucherin.

Bei der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung wurde bei der Spekulumuntersuchung ein ca. 3-4 cm großer LM-ähnlicher Befund in Statu nascendi gesehen (s. Abb. 75).



Abbildung 75: Präoperativer sonographischer Befund mit einem low-grade endometrialen Stromasarkom bei primärem Verdacht auf ein ca. 4 x 3 cm großes Leiomyom in Statu nascendi

Es erfolgte eine notfallmäßige operative HSK mit LM-Abtragung und Zervixabrasio.

Intraoperativ stellte sich der Befund als nekrotisierender Tumor in Statu nascendi dar. Der Tumor, welcher sich bereits komplett in der Scheide befand, wurde abgetragen und der Stiel hysteroskopisch mit der Elektroschlinge von der rechten Seitenwand intracavitär resiziert.

Die histologische Untersuchung ergab ein LG-ESS.

Das zusammengelegte 106 g schwere, 8,5 x 8,5 x 4,5 cm messende Präparat wurde vom Pathologen makroskopisch als sehr weich, teilweise grau gelblich belegt und überwiegend koagelartig beschrieben. Stellenweise sah man auch (kleinherdig) derb elastische, grau-gelb-grünliche Gewebstücke.

Es erfolgte eine Beratung durch das DKSM Greifswald mit der Empfehlung einer totalen HE ohne Tumorverletzung mit Adnexektomie beidseits. (Prof. G. Köhler, DKSM Greifswald)

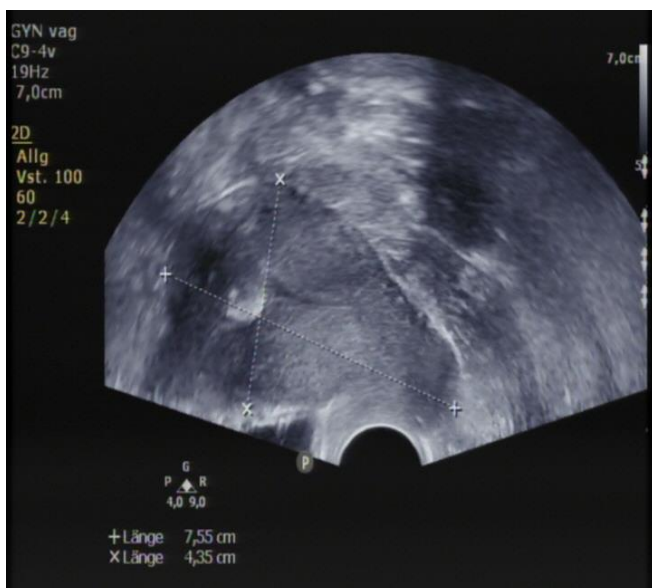


Abbildung 76: Sonographischer Befund vor Hysterektomie mit Darstellung des echoreichen intracavitären Resttumors eines low-grade endometrialen Stromasarkoms

Präoperativ betrug die LDH 288 U/l, die NLR 3,02, LMR 3,96, TLR 96,79 und die Thrombozyten lagen bei 211 Tsd/ μ l.

Sonographisch stellte sich der echoreiche Resttumor intracavitär dar (s. Abb. 76). Die Staginguntersuchung mit einer CT Thorax und Abdomen ergab keinen Nachweis von Filiae. Die gewünschte MRT des Beckens konnte bei einer vorliegenden Klaustrophobie nicht durchgeführt werden.

Alternativ wurde eine kontrastmittelverstärkte CT des Beckens angefertigt mit axialen, koronaren und sagittalen Rekonstruktionen. Der Uterus wurde mit einzelnen Binnenverkalkungen unauffällig dargestellt. Das periuterine Weichteilgewebe, Harnblase und Rektum sowie die im Unterbauch mit dargestellten Darmstrukturen waren unauffällig. Pelvin war ein normaler LK-Besatz darstellbar, filiaesuspekte vergrößerte oder vermehrte LK fanden sich nicht. Kein Aszites. Die miterfassten Bauchwandweichteile und Skelettanteile waren neben degenerativen Veränderungen im lumbosakralen Übergang ebenfalls unauffällig (s. Abb. 77).

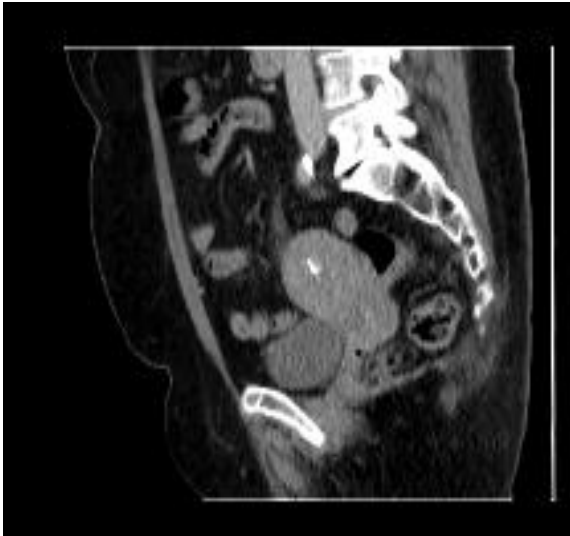


Abbildung 77: CT Abdomen/Becken vor Hysterektomie: das low-grade endometriale Stromasarkom aus Abb. 76 ist computertomographisch nicht erkennbar

Als operativer Eingriff wurde eine laparoskopische totale HE ohne Tumorverletzung mit Adnexektomie bds. durchgeführt. Die vaginale Extraktion des Uterus war problemlos ohne Kompression möglich. Abb. 78 zeigt den postoperativ inzidierten und eröffneten Tumor.

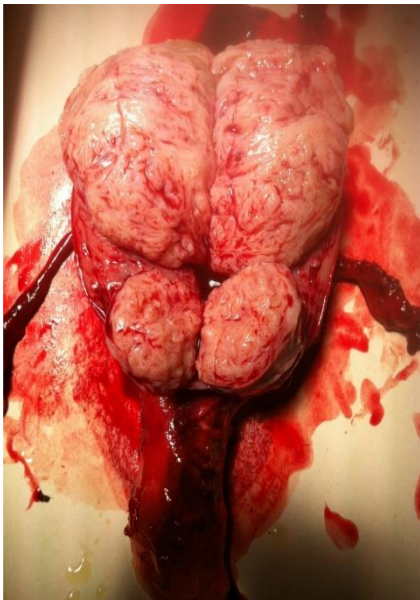


Abbildung 78: Eröffnetes intracavitäres low-grade endometriales Stromasarkom

Histologisch wurde das 94 g schwere HE-Präparat im Corpusbereich mit einem maximal 2 cm großen LG-ESS, das bis in die äußere Myometriumhälfte infiltriert, beurteilt. Der submuköse Tumor im Corpus uteri war lobulär aufgebaut, zeigte monomorph rundlich bis ovale, teils spindelzellig mesenchymale Zellproliferate mit leicht pleomorphen hyperchromatischen Zellkernen. Die Tumorzellen zeigten abschnittsweise Hyalinose und

durchsetzen mehr als 50 % der Myometriumdicke. Beide Tubenwinkel sowie die Absetzungslinien waren tumorfrei. Die Adnexe waren bds. altersentsprechend und unauffällig. Immunhistochemisch waren die ER und PGR negativ und die Proliferationsrate mittels Ki67 lag bei 20-30 %.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: LG-ESS

TNM Klassifikation: pT1b, L0, V0, Pn0, R0 (lokal)

Im Hinblick auf die Größenausdehnung im diesbezüglich relevanten Vorbefund ergab sich hier insgesamt eine rekonstruierte Größe von etwa 6 cm, so dass das abschließende Tumorausbreitungsstadium mit pT1b festgelegt wurde.

Fall 7: Undifferenziertes uterines Sarkom (Differentialdiagnose: High grade endometriales Stromasarkom)

Bei der 76-jährigen Pat. wurde bei sonographisch suspektem Endometrium eine Sonden-PE des Corpus uteri entnommen. Das histologische Ergebnis ergab Anteile eines Stromatumors.

Die Pat. war schon seit vielen Jahren in der Menopause, hatte aktuell keine PMB, war Nulligravida und normgewichtig.

Empfohlen wurde eine HE mit Adnexektomie.

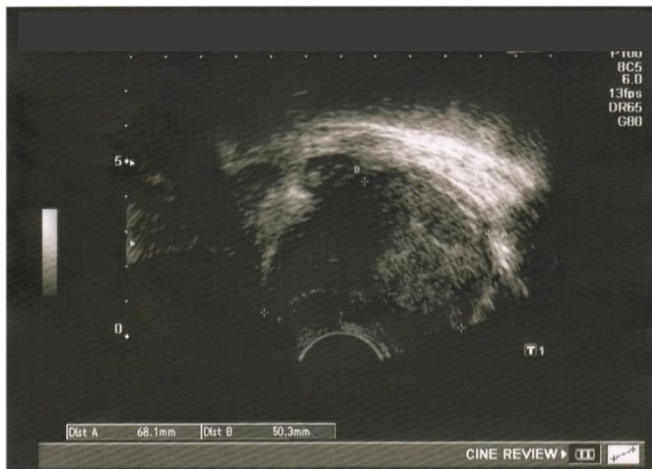


Abbildung 79: Präoperative Sonographie eines undifferenzierten uterinen Sarkoms

Sonographisch sah man einen kleinen retroflektierten Uterus myomatosus mit einem subserösen LM im Bereich der Uterusvorderwand von 4 cm und einem 2 cm intramuralen

LM im Bereich der Uterushinterwand. Im Cavum uteri ließ sich ein nicht abgrenzbarer inhomogener Tumor darstellen (s. Abb. 79).

Eine präoperative Abnahme des Differentialblutbildes und der LDH erfolgte leider nicht. Operativ wurde eine TLH mit Adnexektomie ohne Tumorverletzung mit Minilaparotomie zur Bergung des Uterus mit beiden Adnexen durchgeführt. Abbildung 80 veranschaulicht das p. o. eröffnete Operationspräparat.

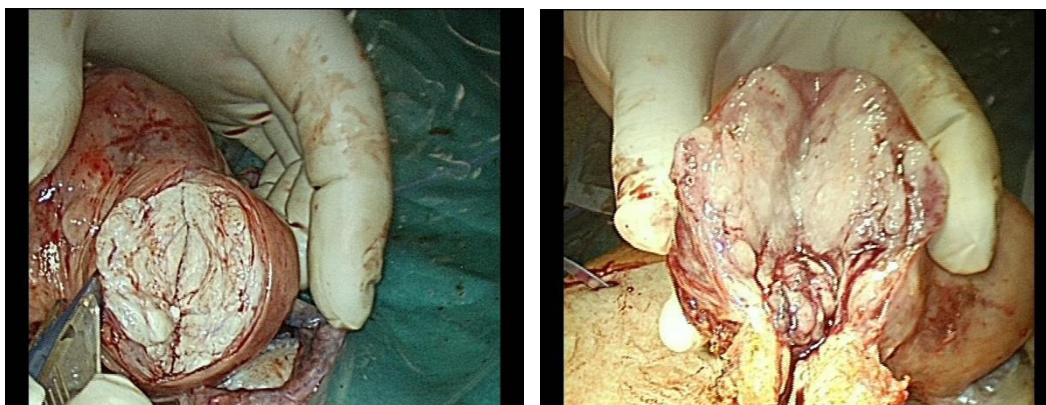


Abbildung 80: Postoperativ inzidierter Uterus mit einem undifferenzierten uterinen Sarkom

Der makroskopische Befund des Pathologen beschrieb ein 200 g schweres 90 x 80 x 45 mm großes HE-Präparat mit beiden Adnexen. Im Myometrium befand sich ein polyzystisch begrenzter, 95 x 50 x 50 mm großer Tumor, welcher polypoid in das Cavum uteri hineinragte. Des Weiteren befand sich im Myometrium mehrere bis zu 35 mm große glatt bekapselte Knoten mit geflechtartig strukturierter weißer Schnittfläche.

Mikroskopisch sah man innerhalb des Cavums, randlich etwas atrophes Endometrium neben faszikulär fischzugartigen Proliferaten von mäßig- bis hochgradig polymorphen atypischen Stromazellen mit einer mitotischen Aktivität von > 30 Mitosen/10 HPF (PHH3). Der Tumor infiltrierte intratumoral als auch peritumoral sowie innerhalb des paraovariellen Bindegewebes beidseits ausgeprägt Lymphgefäße. Die Tumorzellen zeigten eine diffuse kräftige Positivität für CD 10 bei Negativität für den ER und PGR und eine Negativität für Cyclin D1.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Vollständig entferntes, 95 mm großes, mehrknotiges undifferenziertes Stromasarkom des Corpus uteri mit ausgeprägter Lymphgefäßinvasion. TNM-Klassifikation: pT1b, pNx, L1, V0, R0

Fall 8: Zellreiches Leiomyom – Leiomyosarkom

Die Vorstellung der 47-jährigen Pat. erfolgte in unserer Sprechstunde mit der Einweisungsdiagnose des niedergelassenen Gynäkologen “Uterus myomatosus multilocularis mit einem innerhalb eines Jahres rasch gewachsenen 9 cm LM“. Der Menstruationszyklus war bei der Pat. regelmäßig, es bestand keine HMB oder Dysmenorrhoe, sowie keine IMB. Seit der letzten LSK vor 2 Jahren gab die Pat. eine Dyspareunie an. Es erfolgte damals e.m. eine Abszessspaltung im Bereich des Douglas, im OP-Bericht wurde ein ausgeprägter Verwachsungssitus mit Verwachsung der Adnexe links, des Rektums und des Sigmas und der Uterushinterwand eines Uterus myomatosus beschrieben. Klinisch hatte die Pat. damals Unterbauchschmerzen und erhöhte Entzündungsparameter. Intraoperativ erfolgte lediglich ein Abstrich mit Nachweis von *Bacteroides species*. Zusätzlich erfolgte bei der Pat. eine therapeutische Kürettage bei gestörter Frühgravidität. Präoperativ wurde damals eine MRT Becken durchgeführt, im Befund wurde ein Uterus myomatosus mit Nachweis einer mindestens 6,7 x 3,8 x 6,4 cm großen unterschiedlichen liquiden, teils soliden Raumforderung dorsal des Uterus mit Ausläufern nach lateral bds. in Richtung der Ovarien und randständiger Kontrastmittelaufnahme beschrieben. In Verbindung mit der Klinik der Pat. wurde am ehesten ein Abszess vermutet, jedoch nachrangig differentialdiagnostisch auch an einen malignen Prozess gedacht. Ein nekrotisierendes LM wurde als eher unwahrscheinlich gesehen.

Vorausgegangen war vor 7 Jahren im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung eine operative HSK mit Resektion eines 1,5 cm submukösen LM (histolog. submuköses LM), die schon damals diagnostizierten subserösen und intramuralen LM von 2 bis 5 cm Größe sollten im Intervall entfernt werden. 2 Jahre später erfolgte e. m. eine Laparotomie mit Enukleation von mehreren bis zu 7 cm durchmessenden LM (histologisch ZLM). Sonographisch ließ sich bei der Vorstellung der Pat. bei uns ein Uterus myomatosus mit multiplen LM und einem linkslateralen Befund von ca. 10 cm Längsausdehnung darstellen. Die Gefäßversorgung des Tumors war peripher und zentral gleichermaßen ausgeprägt, zusätzlich konnte man echoleere Bezirke erkennen, die eine nekrotische Veränderung vermuten ließen (s. Abb. 81).

Dopplersonographisch betrug der RI zentral 0,34 und der RI peripher 0,41, der RI der A. uterina betrug 0,84 (s. Abb. 82).

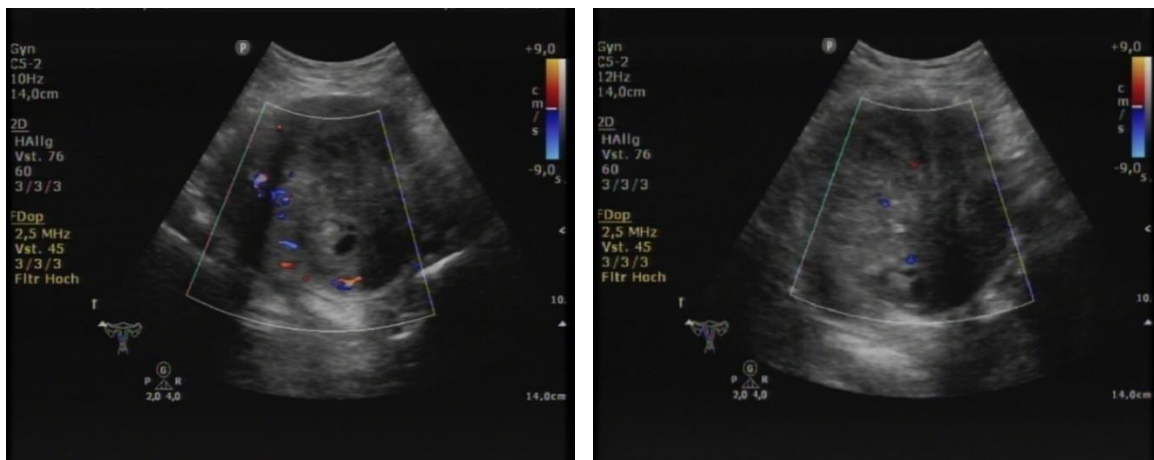


Abbildung 81: Sonographiebilder eines Leiomyosarkoms mit echoleeren Bezirken (links); die Gefäßversorgung war zentral und peripher gleichermaßen ausgeprägt (links und rechts)

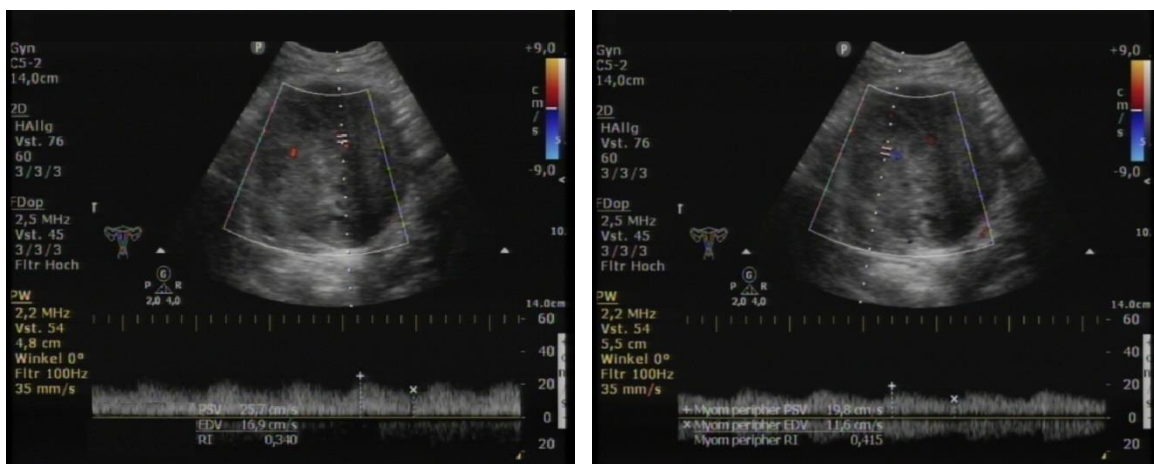


Abbildung 82: Dopplersonographie des Leiomyosarkoms aus Abb. 81: der RI zentral betrug 0,34 (links) und der RI peripher 0,41 (rechts)

Präoperativ betrug die LDH 246 U/l, die N/L-Ratio: 1,45, die L/M-Ratio: 6,73, die Thrombozyten: 377 Tsd/ μ l bei unauff. Entzündungsparametern.

In der MRT wurde eine malignomsuspekte, inhomogene, vermehrt Kontrastmittel aufnehmende ca. 10,5 x 8 x 11,5 cm messender Raumforderung zentral im kleinen Becken mit nekrotischen Arealen und Einblutungen beschrieben. Bei der Kontrastmittelaufnahme ließen sich stark perfundierte Gewebsanteile (rechtslatero-ventral innerhalb des Befunds) sowie ausgedehnte Nekrosen (links lateral) und intratumorale Einblutungen (zentral und dorsal) abgrenzen, daneben multiple benigne imponierende intramurale LM. Pathologische LK-Vergrößerungen waren nicht nachweisbar (s. Abb. 83).

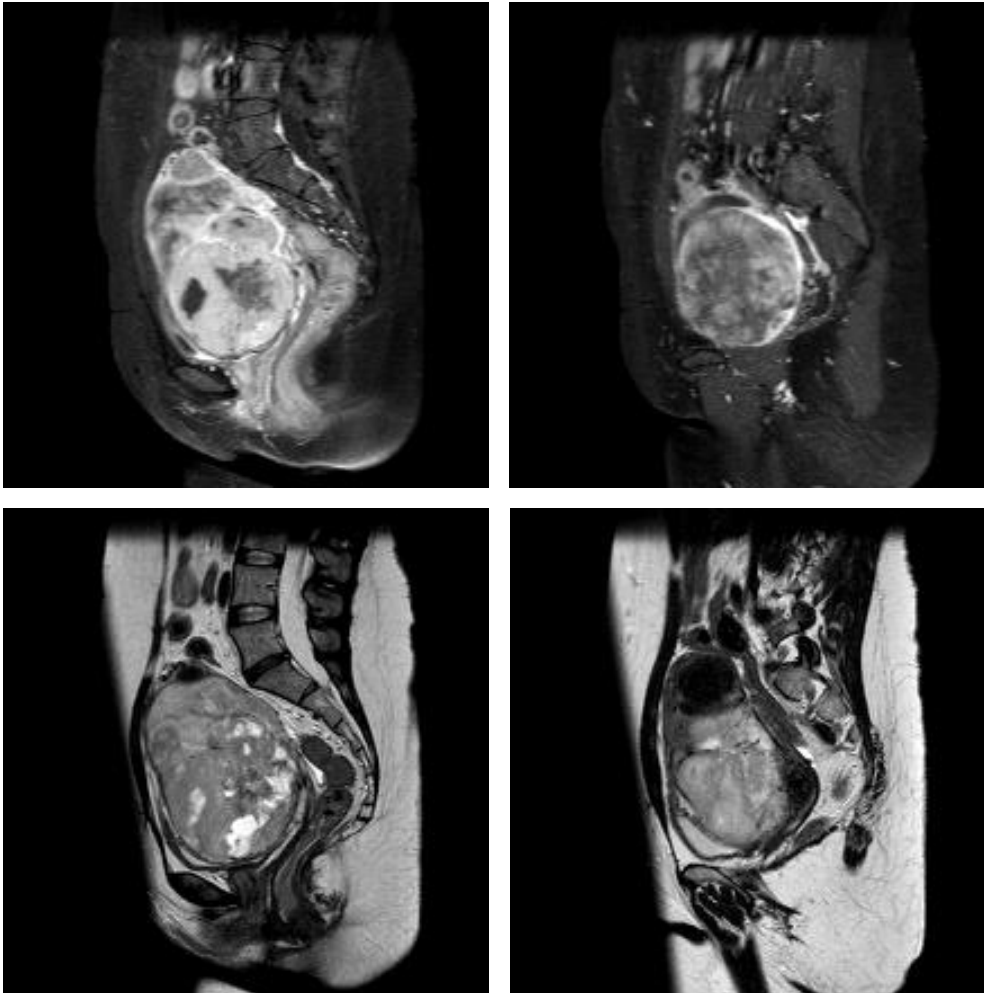


Abbildung 83: MRT des Tumors aus Abb. 81: malignomsuspekte, inhomogene, vermehrt Kontrastmittel aufnehmende ca. 10,5 x 8 x 11,5 cm messender Raumforderung zentral im kleinen Becken mit nekrotischen Arealen und Einblutungen

Es erfolgte die geplante Laparotomie mit Exstirpation eines Konglomerattumors aus dem Bereich der linken Adnexe und eine totale HE und Salpingektomie rechts. Intraoperativ eröffnete sich der dünnwandige Tumor bei der Mobilisation, es entleert sich reichlich gelbliches bröckeliges, nekrotisches Material.

Die Schnellschnittdiagnose lautet vorerst benigner Ovarialtumor, am ehesten Thekofibrom, bisher ohne Anhalt für Malignität.

Der histologische Abschlussbefund unter Einbeziehung der Referenzbefundung durch Prof. Evert/Regensburg lautete: Teils myxoides, teils konventionelles LMS (high-grade) der linken Adnexe mit weitgehendem Verlust der spezifischen Marker für eine leiomyogene Differenzierung (Verlust von glattmuskulärem Aktin und Caldesmon bei erhaltener

Desminexpression). Die Tumorzellen zeigten noch eine erhaltende Expression der Steroidhormonrezeptoren. (Optipath MVZ für Pathologie Ffm)

Zum Ausschluss von Filiae erfolgte eine CT des Thorax, welche einen Normalbefund ergab.

Fall 9: Zellreiche Leiomyome mit fokaler, gering vermehrter zytologischer Atypie

Die geplante stationäre Aufnahme der 29-jährigen Pat. erfolgte wegen eines Uterus myomatosus, Unterbauchschmerzen und perspektivischen Kinderwunsch zur laparoskopischen ME.

Die Pat. war Nulligravida und wurde bisher 2x laparoskopisch an LM voroperiert. Das histologische Ergebnis lautete damals: glattmuskulärer Tumor mit geringer Kernpleomorphie, geringer Mitoserate ($<1/10$ HPF), ohne Nekrosen, entsprechend LM. Präoperativ betrug die LDH 218 U/l, die NLR 0,72, die LMR 6,44 und die Thrombozyten 253 Tsd/ μ l, CRP und Leukozyten lagen im Normbereich. Sonographisch ließ sich ein glatt begrenztes LM der Uterushinterwand darstellen (s. Abb. 84). Dopplersonographisch stellte sich eine starke periphere wie auch zentrale Durchblutung da, der peripher gemessene RI betrug 0,6 (s. Abb. 85).



Abbildung 84: Präoperatives Sonographiebild eines zellreichen Leiomyoms rechts lateral im Bereich des Fundus uteri

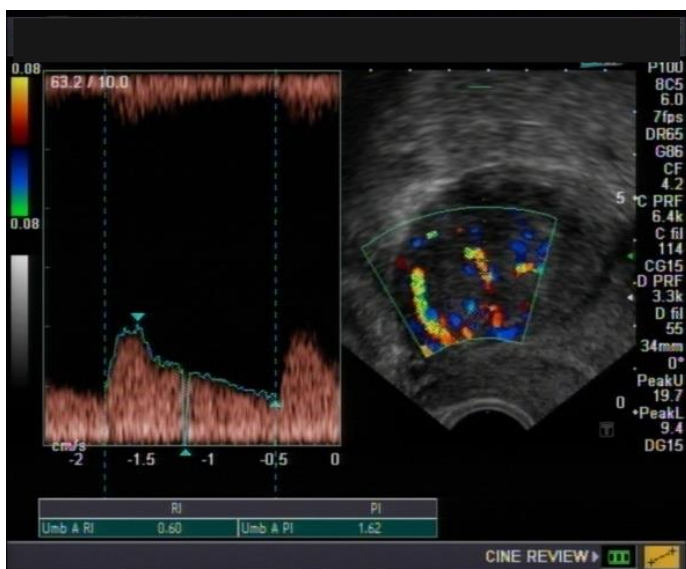


Abbildung 85: Präoperative Dopplersonographie des zellreichen Leiomyoms aus Abb. 84: der peripher gemessene RI betrug 0,60

Intraoperativ kam neben dem 5 cm intramuralen LM ein 3 cm großes ektopes LM links neben dem Uterus zur Darstellung, welches dem Netz anhaftete und von diesem mit Gefäßen versorgt wurde (s. Abb. 86). Im Douglas fanden sich ein 1,5 und ein 0,5 cm großes LM, welche dem Peritoneum anhaften und ebenfalls keinen Bezug zum Uterus hatten. Die LM wurden enukleiert bzw. vom Omentum und dem Peritoneum abgesetzt und morcelliert. Die LM wogen insgesamt 60 g und wurden zusammen eingeschickt.

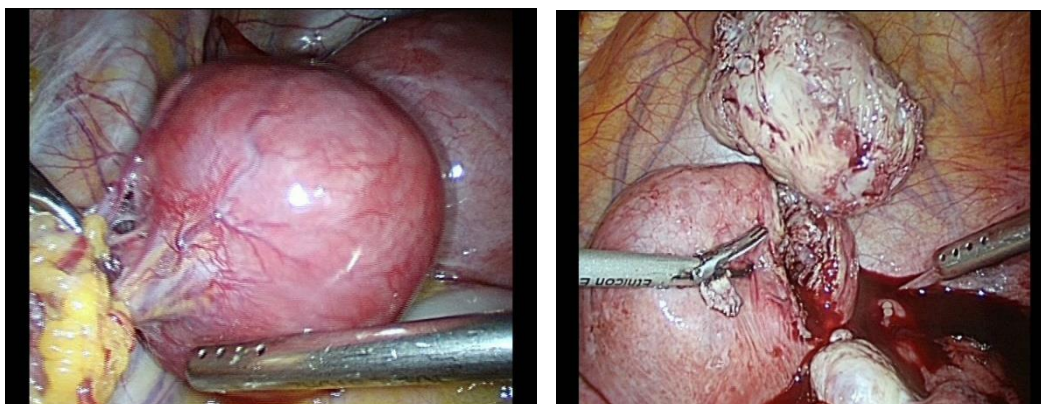


Abbildung 86: links: ektopes LM der linken Beckenwand; rechts: Enukektion des 5 cm großen intramuralen zellreichen Leiomyoms aus Abb. 84 im Bereich des Fundus uteri rechts lateral

Der Pathologe diagnostizierte 2 blande LM sowie zwei glatt muskuläre Tumoren mit unsicherer maligner Potenz (STUMP) (<10 Mitosen/10 HPF). Welche die ektopen LM waren, ließ sich retrospektiv nicht rekonstruieren.

Durch den Referenzpathologen, Herrn Prof. Fendt, Pathologie Uniklinik Tübingen, wurden die Befunde aller Operationen in der Zusammenschau erneut evaluiert. Er sah bei dem jetzt

aktuell vorliegenden Tumor ebenso eine glattmuskuläre Differenzierung, zahlreiche bündelartige und fischzugartig gelagerte Spindelzellen unterbrochen durch relativ dickwandige Gefäße, geringe Kernpleomorphie und geringe Mitoseaktivität ($<2/10\text{HPF}$). Keine Nekrosen. Fokal ödematös aufgelockerte Areale.

Immunhistochemisch sah man in beiden Tumoren eine diffuse und starke Expression von Caldesmon, mäßiggradige Reaktion mit Antikörpern gegen ER und PR. Kein Nachweis von p16. P53 wurde in vereinzelten Zellen exprimiert, entsprechend Wildtyp. Mit Mib1 reagierten weniger als 5 % der Tumorzellen.

Die Diagnose von Prof. Evert lautete abschließend: ZLM mit fokaler, gering vermehrter zytologischer Atypie. Die aktuelle Läsion ordnete er insgesamt als benigne ein, dafür sprach seiner Ansicht nach auch die geringe Proliferationsrate. Somit waren weder für ein atypisches LM noch für einen STUMP die Kriterien erfüllt.

Postoperativ wurde eine MRT des kleinen Beckens veranlasst. Es zeigten sich keine auffälligen LK, keine Raumforderungen. Kleine LM im Bereich des Fundus und der Vorderwand ließen sich noch darstellen.

Von Prof. Köhler vom DKSM, Greifswald wurde eine totale HE und eine regelhaft klinisch-symptomorientierte onkologische Nachsorge empfohlen. Sollte eine HE von der Pat. abgelehnt werden, wurde eine Kontroll-LSK nach 3-6 Monaten empfohlen.

Die 29-jährige Pat. entschied sich nach ausführlicher Aufklärung für die Re-LSK in 6 Monaten.

Präoperativ erfolgte eine erneute MRT mit unverändertem, pelvinen Weichteilbefund zur Voruntersuchung. Die vorbeschriebenen kleinen LM zeigten keinen Anhalt für Malignität und erschienen größenkonstant. Neue aufgetretene LM waren nicht nachweisbar.

Sonographisch zeigte sich eine Raumforderung im Bereich des Fundus von ca. 5 x 3 cm, welche unscharf und nicht durchgehend durch eine sichtbare Kapsel abgrenzbar war (s. Abb. 87). Der Befund war gut vaskularisiert, der periphere RI betrug 0,58, der zentrale RI 0,44 (s. Abb. 88).

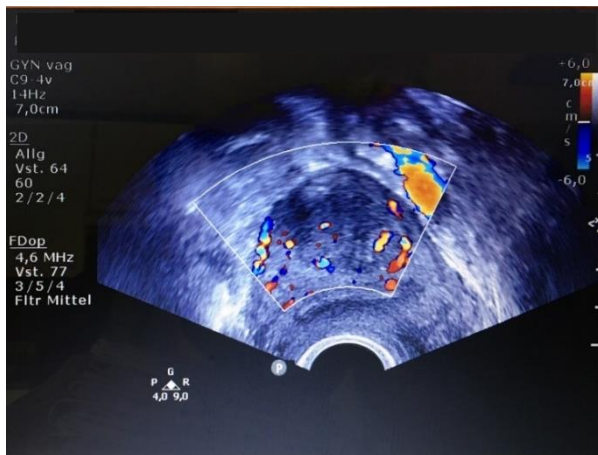


Abbildung 87: Sonographischer Befund eines Leiomyoms im Bereich des Fundus uteri 6 Monate postoperativ

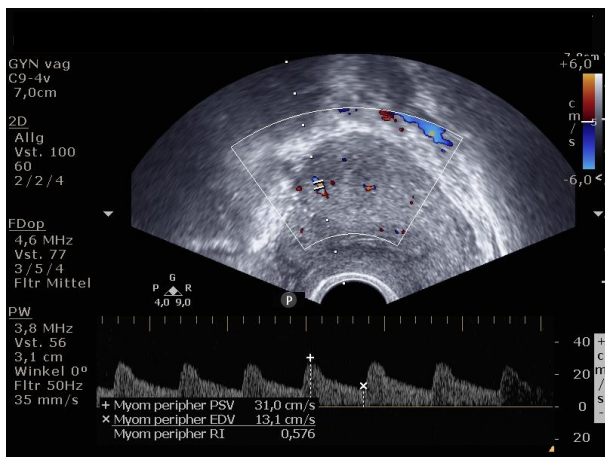


Abbildung 88: Der peripher gemessener RI des Leiomyoms aus Abb. 87 betrug 0,58

Die LDH lag bei 287 U/l, die NLR bei 1,2, die LMR bei 4,9 und die Thrombozyten bei 287 Tsd/ μ l, CRP und Leukozyten waren im Normbereich.

Bei der nachfolgenden Re-LSK erfolgte die Enukleation von insgesamt 3 LM.

Ein 1 cm großes LM an der Vorderwand links und 2 weitere ca. 2,5 cm große LM, welche von der Konsistenz sehr weich erschienen, aus dem Bereich des Fundus uteri (s. Abb. 89 und 90).

Ektope Absiedlungen ließen sich intraoperativ im kleinen Becken nicht darstellen.

Histologisch wurden diese Befunde als zum Teil regressiv veränderte aber ansonsten blande, unauffällige LM ohne Kernatypien und ohne erhöhte mitotische Aktivität beurteilt.

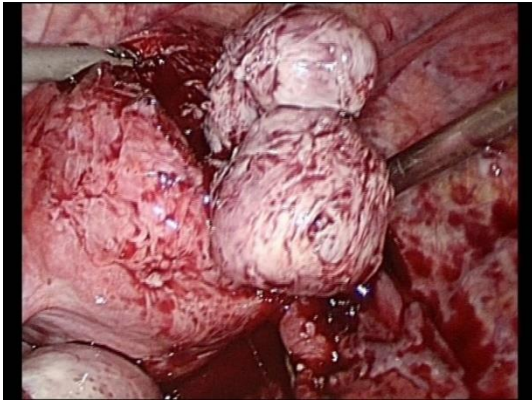


Abbildung 89: *Intraoperativer Befund bei Re-LSK nach 6 Monaten*



Abbildung 90: *Enukleierte Präparate (3 Leiomyome)*

Die Pat. wurde mit der Empfehlung zur regelmäßigen sonographischen Kontrolle und bei Neuauftreten von LM mit der Empfehlung zur Bestimmung des Differentialblutbilds zur Errechnung der NLR zw. LMR und der LDH als Frühparameter entlassen.

Fall 10: Leiomyom – STUMP – Leimyosarkom

Bei der Erstvorstellung vor 2 Jahren war die Pat. 36 Jahre alt. Sie beklagte eine HMB und Dysmenorrhoe bei bestehendem Kinderwunsch. Einen Monat zuvor wurde eine medikamentöse Therapie mit Chlormadinon versucht. Eine leichte Besserung der HMB konnte damit erreicht werden.

Darauf erfolgte der Versuch einer laparoskopischen ME im Bereich der Uterushinterwand. Das LM ließ sich jedoch nur schlecht abgrenzen und präparieren, sodass lediglich eine große PE bei V.a. Adenomyosis uteri erfolgte. Ein kleines subseröses LM an der Uterusvorderwand konnte mühelos abgetragen werden.

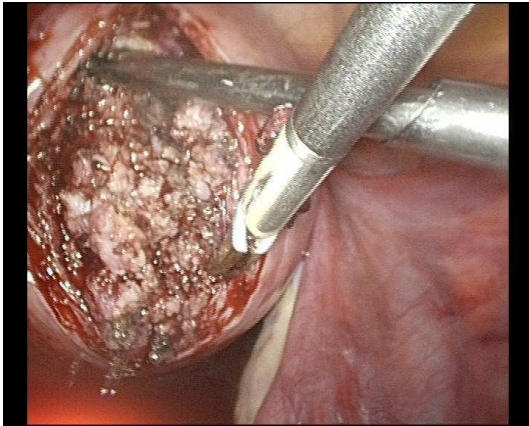


Abbildung 91: Frustrane Myomenukleation. Histologisch ergab sich ein regelrechts Leiomyom

Histologisch ergab die PE von der Uterushinterwand Myometriumanteile mit LM ohne Anhalt für Malignität (s. Abb. 91).

Da bei der Pat. nach wie vor eine ausgeprägte HMB und Dysmenorrhoe bestand, stellte sie sich nach einem Jahr erneut vor. Seit einem Monat bekam die Pat. UPA (5 mg/d) ohne deutliche Besserung. In der präoperativ durchgeführten MRT war im Bereich der Vorderwand ein LM-ähnliches Areal abgrenzbar, dorsal davon unterschiedliche Raumforderungen von ca. 3-4 cm mit dem Bild einer Adenomyosis. Das Cavum uteri erschien sonographisch wie auch im Kernspin im Wesentlichen unauffällig. Die Pat. wünschte wegen des bestehenden Kinderwunsches eine organerhaltende operative Sanierung.

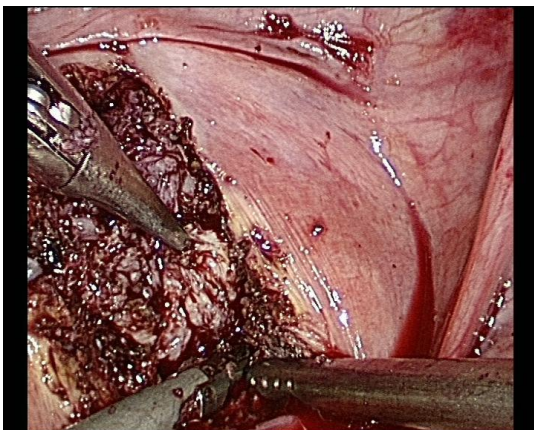


Abbildung 92: 2. OP; Erneuter Versuch einer Myomenukleation



Abbildung 93: 2. OP; Exstirpiertes sehr weiches Gewebe des Tumors aus Abb. 92. Histologisch handelte es sich um ein STUMP

Aus dem Bereich der Vorderwand erfolgte lediglich eine großzügige PE von 2 x 3 cm, da eine klassische ME bei vorliegendem diffus, knotig verhärtetem Gewebe ohne abgrenzbare Kapsel nicht möglich war. Das enukleierte Gewebe wurde im Bergebeutel über eine erweiterte mediane Inzision ohne Morcellement geborgen (s. Abb. 92 und 93).

Histologisch wurden zwei der drei eingesandten Präparate als STUMP beurteilt. Es zeigten teilweise deutlich gesteigerte Mitoseraten (22/10 HPF), jedoch ohne höhergradige zelluläre Atypien oder Nekrosezonen. Kriterien für ein LMS lagen nicht vor.

Da die Pat. eine HE ablehnte, wurde ca. 6 Monate später eine Second-Look-LSK durchgeführt.

In der MRT sah man präoperativ einen unveränderten intrauterinen Tumor mit Größenprogredienz (s. Abb. 94).



Abbildung 94: Präoperative MRT eines Leiomyosarkoms vor der 3. OP

In der präoperativ durchgeführten Dopplersonographie zeigte sich eine stark ausgeprägte Vaskularisation. Der zentral im Tumor gemessene RI betrug 0,35, der peripher gemessene RI 0,48 und der RI der A. uterina 0,69 (s. Abb. 95).

Ein Differentialblutbild und die LDH wurden präoperativ leider nicht bestimmt.

Es erfolgte eine laparoskopische totale HE mit Exstirpation des Uterus per Minilaparatomie. Zusätzlich wurde ein Implantat an der Blasenumschlagsfalte und ein vergrößerter LK links iliacal exzidiert. Abb. 96 zeigt den postoperativ inzidierten Tumor.

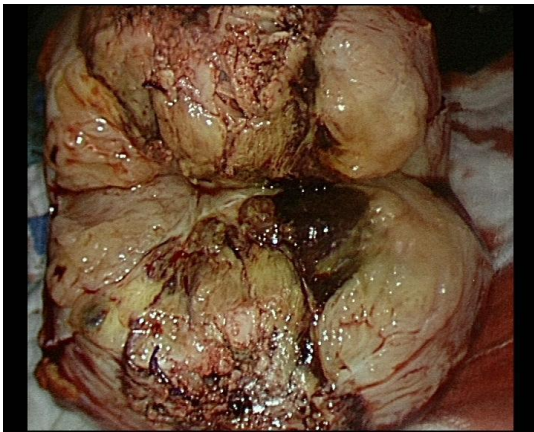


Abbildung 96: Inzidiertes Leiomyosarkom auf dem OP-Tisch

Histologisch wurde jetzt ein LMS diagnostiziert.

TNM-Klassifikation: pT2, pN0 (0/1), pM1 (Per), L0, V0, lokal R0

7. Diskussion:

7.1. Leiomyome / zellreiche Leiomyome; Vergleich mit der Promotion

Krichbaum und den Daten des DKSM (M. Köller)

Aufgabe dieser Arbeit war es anhand eines größeren Pat.-Kollektivs histologisch gesicherte regelhafte LM anamnestisch, klinisch und paraklinisch zu charakterisieren. Des Weiteren wurden die in diesem Rahmen gefundenen LM-Varianten/STUMP, und uterine Sarkome gesondert analysiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im Folgenden mit den unter weitgehend identischer Erhebungs- bzw. Analyseverfahren erhobenen Daten von Krichbaum (Münster) (105) und den im DKSM rekrutierten Sarkomdaten verglichen. Zusammen mit den LM-Daten der

parallel laufenden Promotion der PFGS von Krichbaum (105) sollen diese als Basis für die Validierung eines in der PFGS-Zentrale des DKSM errechneten Sarkom-Scores dienen.

Ein wesentlicher Unterschied zur parallel laufenden Promotion von Krichbaum (105) bestand darin, dass alle Daten dieser Dissertation in einem stationären operativen gynäkologischen Bereich und erstere in einer ambulanten operativen Einrichtungen erhoben wurden. Während die Daten der vorliegenden Studie prospektiv erhoben wurden, erfolgte die Datenerhebung der Promotion von Krichbaum aus Münster vorwiegend retrospektiv und nur zu einem kleinen Teil prospektiv. Bei den im DKSM rekrutierten Sarkomdaten handelte es sich um eine gemischt pro- und retrospektive Analyse. Des Weiteren werden die Ergebnisse dieser Promotion im Folgenden in Bezug gesetzt zu der vorausgegangenen Pilotstudie von Dennis und Lehr (45), bei welcher die Datenerhebung ausschließlich retrospektiv und an derselben Einrichtung wie die vorliegende Promotion erfolgte.

Das Pat.-Kollektiv der Daten von Krichbaum bestand aus insgesamt 303 Pat., die in einer Klinik für ambulant Operieren „Gynmünster“ in Münster erhoben wurden. Histologisch handelte es sich um 199 LM, 96 ZLM, 4 MALM, 2 LLM, ein LMBK und ein STUMP.

Je nach Literatur liegt der Altersgipfel bei den LM zwischen 40-45 Jahren (26,54,92,150). Während das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation unserer LM-Pat. ($n = 470$) 42,5 Jahre betrug, waren die LM-Pat. der Promotion von Krichbaum ($n = 199$) mit 44,94 Jahren um 2,44 Jahre älter ($p = 2,94 \times 10^{-6}$). In Münster sind jedoch 91,46 % der Pat. hysterektomiert und nur 8,54 % organerhaltend operiert worden, während der Anteil an hysterektomierten Pat. in unserem Patientengut nur 49,57 % und der organerhaltend operierten Frauen 50,43 % betrug.

Bezieht man nun das Alter auf die Art der Operation, so wurde deutlich, dass die LM-Pat., die organerhaltend operiert wurden keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters aufwiesen ($p = 0,7839$). In Münster waren die organerhaltend operierten LM-Pat. im Mittel 36,94 und in der vorliegenden Promotion 37,38 Jahre. Betrachtet man die LM-Pat., die hysterektomiert wurden, so waren die Frauen unserer Daten sogar mehr als 2 Jahre älter und es bestand ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 5,48 \times 10^{-6}$). Hier hatten die LM-Pat. in Münster ein mittleres Alter von 45,69 und bei uns von 47,79 Jahren. Die Ursache des

höheren Alters bezüglich der hysterektomierten Pat. ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass ältere Pat. aufgrund von Nebenerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes und Adipositas eher in eine stationäre Einrichtung eingewiesen werden. Sowohl bei unseren Daten, als auch bei Krichbaum waren die meisten LM-Pat. zum Zeitpunkt der Operation im Alter von 45 bis 49 Jahren. Bei uns betrug dieser Anteil 30 % und bei Krichbaum 42,71 %. Dies entspricht auch den Daten der retrospektiven Pilotstudie von Dennis und Lehr, bei denen sich ebenfalls 30 % der LM-Pat. in diesem Alter befanden (s. Abb. 97).

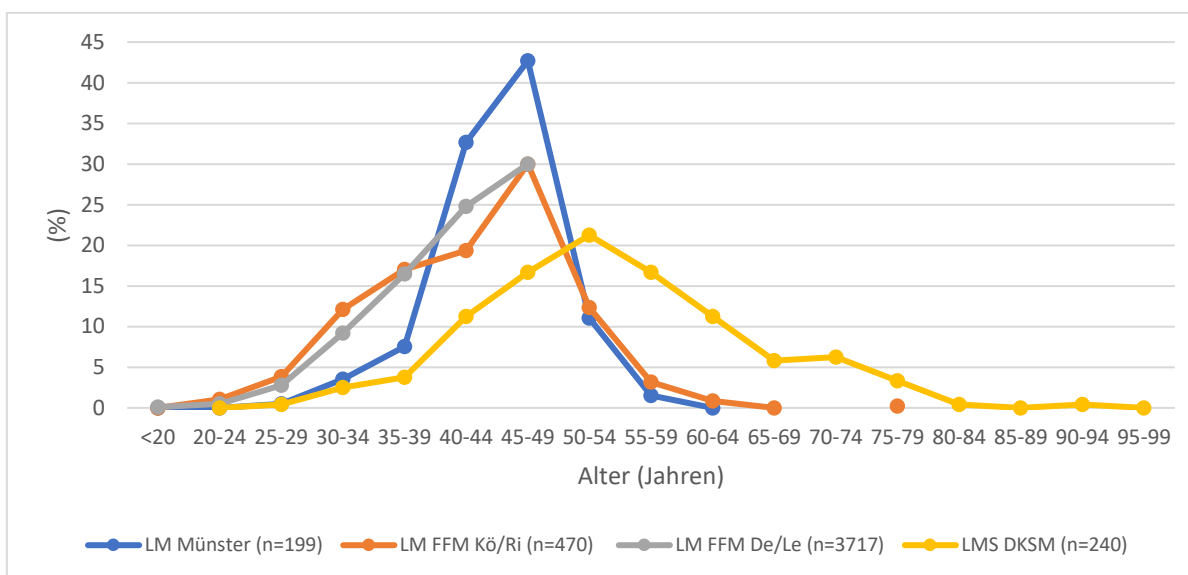


Abbildung 97: Prozentuale Altersverteilung der Leiomyompatientinnen und der Leiomyosarkompatientinnen zum Zeitpunkt der Operation. Eigene Daten, Daten von Dennis und Lehr (45), Daten von Krichbaum aus Münster (105) und Daten des DKSM (91)

Das Alter der Pat. mit ZLM wird in der Literatur mit 45 Jahren im Mittel und 46 Jahren im Median angegeben (Min. 27, Max. 72) und liegt damit nur minimal über dem der LM-Pat. (65,92,142,189). Bei unseren Daten betrug das mittlere Alter 43,67 (n = 36) und in Münster 44,56 Jahre (n = 96) und es gab keinen signifikanten Unterschied zu den LM-Pat. Bezieht man das Alter der Pat. mit ZLM auf die Operation, so bestand auch bei diesen kein signifikanter Unterschied zwischen den organerhaltend operierten Pat. ($p = 0,4925$), während sich die hysterektomierten Frauen mit ZLM signifikant unterschieden (p -Wert: 0,0297). Bei den Pat. mit einem ZLM lag das mittlere Alter der organerhaltend operierten Frauen in Münster bei 38,91 und bei uns bei 36,93 Jahren und bei den hysterektomierten Pat. waren sie bei unseren Pat. mit 48,48 Jahren mehr als 3 Jahre älter, als in Münster mit 45,29 Jahren.

Das mediane Erkrankungsalter des LMS wird in der Literatur mit 50 Jahren angegeben (47). Bei den vom DKSM rekrutierten Sarkomdaten betrug das mittlere Alter 53,93 Jahre und lag damit 10 Jahre höher, als das der Pat. mit LM und ZLM. Die meisten Frauen mit LMS waren zum Zeitpunkt der Operation im Alter von 50-54 (21,25 %). Während bei den LMS-Pat. 65,25 % 50 Jahre und älter waren, hatten bei Krichbaum nur 13,07 %, bei Dennis und Lehr nur 16,1 % und bei uns 16,6 % ein Alter von ≥ 50 Jahren (s. Abb. 97 und Tab. 36). Bei Krichbaum wiesen nur 14,58 % der Pat. mit ZLM ein Alter von ≥ 50 Jahren auf, bei der vorliegenden Promotion lag dieser Anteil mit 27,78 % deutlich über den LM-Pat., der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,0861$).

Beschwerden:

Das häufigste Symptom bei Uterus myomatosus ist-. die HMB. In einer internationalen Studie mit 21746 befragten Frauen gaben mit der Diagnose Uterus myomatosus 59,8 % der Frauen an eine HMB zu haben versus 37,4 % ohne die Diagnose (215). Aber auch Unterbauchschmerzen, Druckbeschwerden und Dysmenorrhoe kommen bei Frauen mit Uterus myomatosus häufiger vor (215). Bei unseren LM-Pat. war bei den prämenopausalen Frauen die HMB mit 65,78 % das häufigste Symptom, gefolgt von Dysmenorrhoe mit 44,44 % und Druckgefühl mit 41,11 %. Aufgrund der ähnlichen Häufigkeit der HMB bei LM und LMS, ist diese kein repräsentatives Kriterium für die präoperative Differenzierung zwischen LM und Sarkom (45,91,95).

Symptome wurden definiert, als tumorbedingte Beschwerden wie Druckbeschwerden, Unterbauchschmerzen, ausgenommen HMB und Dysmenorrhoe. Hier bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu den 236 LMS-Pat. ($p = 0,085$). Der Anteil der LMS-Pat. lag mit 44,92 % nur knapp über dem Anteil der LM-Pat. der Daten von Krichbaum (43,72 %) und unter dem der LM-Pat. unserer Daten (51,7 %). In der Kombination der Symptome mit schnellem Wachstum ist der Unterschied zwischen LM- und LMS-Pat. jedoch hochsignifikant (30,08 % versus 10,85 % bei uns und 12,56 % bei Krichbaum) (s. Tab. 36).

Insgesamt war der Anteil an Frauen mit Beschwerden bei unserer prospektiven Datenerhebung in der Regel deutlich größer, als bei der rein retrospektiven Untersuchung von Dennis und Lehr und der vorwiegend retrospektiven Analyse von Krichbaum. Dies traf vor allem auch für die IMB zu. Eine IMB bestand bei der Studie von Dennis und Lehr bei

4,17 % und bei der Datenerhebung von Krichbaum bei 2,1 % aller Pat. Beide unterschieden sich hochsignifikant von den 236 LMS-Pat., bei denen 16,53 % der Frauen eine IMB angaben. Bei der prospektiven Datenerhebung unserer Pat. war der Anteil an Frauen mit IMB allerdings mit 14,04 % recht hoch und unterschied sich nur gering von den LMS-Pat. Bezieht man die IMB auf alle prämenopausalen Pat., so lag der Anteil an Pat. mit IMB bei den 236 LMS-Pat. mit 42,4 % deutlich über dem der LM-Pat. bei uns mit 14,67 %.

Im Gegensatz hierzu gab es bei der PMB nahezu keinen Unterschied zwischen den retro- und prospektiv erhobenen Daten. Bei unseren Pat. machte dieser Anteil 35 % und bei Dennis und Lehr 34,4 % der postmenopausalen Pat. aus. Dies ist sicherlich dadurch bedingt, dass es sich bei der PMB in der Regel um eine Einweisungsdiagnose handelt. Bezogen auf alle 470 LM-Pat. der vorliegenden Promotion machte dieser Anteil nur 1,49 % und bei den 236 LMS-Pat. 27,97 % aus. Bei den Daten von Krichbaum gab es keine Pat. mit PMB. Allerdings waren von den 199 LM-Pat. dieser Studie auch nur 3 Pat. und von den 96 Pat. mit ZLM 2 Pat. in der Postmenopause. Bezogen auf alle postmenopausalen Pat. lag der Anteil an Pat. mit PMB bei den LMS bei 45,8 % (s. Tab. 36).

Auffälliges Wachstum:

Die Definition des „schnell wachsenden LM“ ist insgesamt uneinheitlich und es existieren in der Literatur unterschiedliche Definitionen (28,44,149,152). Aus klinischer Sicht sollte man daher von einem schnellen Wachstum ausgehen, wenn der beobachtende Arzt eine auffällige Größenprogredienz klinisch oder sonographisch beschreibt (92). Bereits 2008 wurde von der amerikanischen Fachgesellschaft ACOG in ihrem Practice Bulletin empfohlen, die klinische Diagnose „schnell wachsendes LM“ nicht mehr als alleinige OP Indikation für eine ME oder HE zu verwenden (178). Bei unseren Daten kamen insgesamt 81 von 470 Pat. (17,23 %) mit der Diagnose „schnelles LM-Wachstum“ in unsere Klinik. Davon waren 78 (96,3 %) prä- und nur 3 Pat. postmenopausal (3,7 %).

Dies entspricht den Daten von Dennis und Lehr, bei denen 16,9 % und den Daten von Krichbaum, bei denen 16,58 % mit der Diagnose „schnelles Wachstum“ kamen. Bei den Pat. mit ZLM wiesen 10 von 36 ein „schnelles Wachstum“ auf (27,78 %). Ein signifikanter Unterschied zu den LM-Pat. bestand jedoch nicht ($p = 0,1124$). Von den 10 Pat. mit schnellem Tumorwachstum waren 8 prämenopausal (80 %) und 2 Pat. postmenopausal (20

%). In der Studie von Krichbaum unterschied sich der Anteil an ZLM mit schnellem Tumorwachstum mit 15,63 % nicht von den LM-Pat.

Bei den 236 LMS-Pat. des DKSM machte dieser Anteil sogar 50,85 % aus.

In der Kombination „schnelles Wachstum“ mit dem Alter ≥ 45 (42,8 % bei den LMS versus 7,87 bei uns und 10,05 % bei Krichbaum) und der Kombination mit „Tumorgröße ≥ 5 “ (49,58 % bei den LMS versus 13,19 bei uns und 10,05 % bei Krichbaum) gab es ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (s. Tab. 36).

Tumorgröße

Während die Tumorgröße bei den 470 LM unserer Datenerhebung im Mittel 5,54 cm und im Median 5 cm betrug, war der Tumordurchmesser in Münster mit einem Mittelwert von 4,54 cm und einem Median von 4 cm 1 cm kleiner als in Frankfurt. Sicherlich ist der größere Tumordurchmesser unserer Daten auch dadurch bedingt, dass größere LM eher unter stationären Bedingungen operiert werden. Außerdem handelt es sich bei der Einrichtung unserer Studie im Bereich der LSK um ein hoch spezialisiertes MIC III Zentrum, bei dem auch sehr große LM laparoskopisch und organerhaltend operiert werden.

Der Anteil an großen LM war in unserer Studie deutlich größer, als in der Studie von Krichbaum. Bei unseren Daten waren 18,94 % der LM ≥ 8 cm und bei den Daten von Krichbaum nur 8,54 %. Hier gab es einen hochsignifikanten Unterschied zu den LMS-Pat. des DKSM, bei denen 66,1 % eine Tumorgröße ≥ 8 cm aufwiesen. Dies zeigte auch Exacoustos 2007 in ihrer Studie, bei der sogar 87,5 % der LMS eine Tumorgröße von ≥ 8 cm aufwiesen. Allerdings wurden hier nur 8 LMS in diese Studie eingeschlossen (52).

Der Tumordurchmesser der 36 ZLM lag bei uns im Mittel bei 6,38 cm und zeigte einen signifikanten Unterschied zu den LM (p-Wert: 0,0212). Bei den Daten aus Münster betrug der Tumordurchmesser der ZLM im Mittel nur 4,9 cm und war damit nur minimal größer als bei den LM (p-Wert: 0,178). Zwischen der Tumorgröße der ZLM aus Münster und Frankfurt bestand ein hochsignifikanter Unterschied (p-Wert: 0,001).

Der Anteil an ZLM mit einer Tumorgröße ≥ 8 cm lag bei unseren Daten mit 33,33 % zwischen den LM und den LMS. Bei den Daten von Krichbaum war der Anteil an ZLM ≥ 8 cm mit 10,42 % nur wenig größer, als der der LM.

Solitäre und multiple LM

Bei den LM-Pat. unserer Daten betrug der Anteil an Pat. mit einem Solitärtumor nur 35,53 %, während es sich bei Dennis und Lehr in 40,8 % und bei den Daten von Krichbaum in 43,22 % um ein solitäres LM handelte. Bei den LMS-Pat. war der Anteil an Pat. mit Solitärtumor mit 51,69 % signifikant höher (s. Tab. 36).

Bei den Pat. mit ZLM unserer Daten lag der Anteil mit 41,67 % zwischen den LM-Pat. unserer Daten und den LMS-Pat. des DKSM. Der Unterschied zu den LM-Pat. war jedoch nicht signifikant ($p = 0,4598$). Bei Krichbaum hatten 52,08 % der Pat. mit ZLM einen Solitärtumor. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zu den LM-Pat. ($p = 0,1523$).

Medikamentöse interventionelle Vortherapie

Insgesamt erhielten 50 LM-Pat. unserer Daten vor der Operation eine Therapie mit dem SPRM UPA. Von diesen erfolgte bei 20 % die Einweisung wegen Versagen der medikamentösen Therapie. Bezogen auf alle 470 LM-Pat. hatten somit 2,13 % ein Therapieversagen. Bei den von 2010 bis 2014 erhobenen Daten von Dennis und Lehr wurde keine Pat. mit der Diagnose Therapieversagen der medikamentösen Therapie eingewiesen. Bei den Daten von Krichbaum wurde dies nicht erfasst.

Bei den 236 LMS-Pat. des DKSM erfolgte nur bei 6 Pat. eine UPA-Therapie. Allerdings wiesen diese zu 100 % ein Therapieversagen auf. Auf alle 236 Pat. bezogen, bestand aber nur bei 2,54 % ein Versagen der medikamentösen Therapie.

Bei dem Vergleich der Daten muss bedacht werden, dass der SPRM UPA erst seit Februar 2012 zur Behandlung von dysfunktionalen Blutungen und zur präoperativen Therapie von LM zugelassen ist und erst nach einiger Zeit häufiger verschrieben wurde. Dies ist sicherlich die Ursache des großen Anteils an Pat. mit erfolgloser medikamentöser Therapie bei unseren Daten. In jedem Fall sind persistierende Blutungen und/oder progredientes Wachstum unter einer UPA-Therapie suspekt und sollten an ein Sarkom denken lassen (90).

Bei den insgesamt 36 Pat. mit einem ZLM erfolgte bei 6 eine Therapie mit UPA (16,67 %). Die Hälfte dieser Pat. wurde wegen Versagen der medikamentösen Therapie eingewiesen.

Bezieht man den Anteil an Pat. mit Versagen der medikamentösen Therapie auf alle Pat., die eine medikamentöse Therapie erhielten, liegen auch hier die Pat. mit ZLM zwischen den LM- und den LMS-Pat.

Eine vorherige Tamoxifentherapie hatte lediglich eine der insgesamt 3717 LM-Pat. der Daten von Dennis und Lehr und eine der 236 LMS-Pat. des DKSM (s. Tab. 36).

Auffällige Sonographie

Während der Anteil an Pat. mit auffälligem sonographischen Befund in der vorliegenden Promotion mit 9,79 % recht hoch war, lag dieser Anteil bei Dennis und Lehr nur bei 5,3 %. In der Promotion von Krichbaum wiesen weder die 199 LM noch die 96 ZLM einen auffälligen sonographischen Befund auf. Der hohe Anteil an auffälligen US-Befunden in unserer Studie könnte dadurch bedingt sein, dass durch die vorangegangene Studie von Dennis und Lehr eine Sensibilisierung betreffs der Bedeutung der Sonographie erfolgte.

Im Gegensatz hierzu hatten über 80 % der LMS-Pat. des DKSM einen auffälligen Sonographiebefund. Dem auffälligen US-Befund kommt also ein hoher Stellenwert bei der Unterscheidung zwischen LM und LMS zu. Auch die Befundkombination „auffälliger Sonographiebefund und Tumorgröße ≥ 5 cm“ zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den LM der verschiedenen Arbeitsgruppen und den LMS des DKSM (s. Tab. 36).

Nach Auswertung der 470 LM der vorliegenden Promotion, der 199 LM der Promotion von Krichbaum und 236 LMS des DKSM wiesen abschließend die Symptome bzw. Befunde Alter, Tumorgröße, Menopausestatus, IMB (bezogen auf alle prämenopausalen Pat.), auffälliger Sonographiebefund, schnelles Tumorwachstum und Solitärtumor einen hochsignifikanten Unterschied auf ($p < 0,001$) und eigneten sich somit zur präoperativen Diskriminierung von LM und LMS.

An Hand dieser Symptome bzw. Befunde wurde von dem DKSM und dem bioinformatischen Institut Greifswald ein LMS-Risikoscore zur besseren präoperativen Unterscheidung zwischen LM und LMS entwickelt und bereits zur Publikation eingereicht.

Tabelle 36: Symptome und Befundkombinationen der Leiomyomdaten von Krichbaum (105), Dennis und Lehr (45) und der vorliegenden Untersuchung sowie der Leiomyosarkomdaten des DKSM (91) im Vergleich

Symptome/ Befundkombinationen	Dennis/ Lehr (n=3717)	Krichbaum (n=199)	Köller/ Riechmann (n=470)	DKSM (n=236)	
	%	%	%	%	p* ¹
intermenstruelle Blutung (IMB)* ²	4,2	2,04	14,67	42,4	< 0,001
Postmenopause	3,36	1,51	4,26	61	< 0,001
Postmenopauseblutung* ³	34,4	0	35,00	45,8	< 0,36
Tamoxifentherapie	0,02	0	0	0,42	0,242
frustrane UPA-Therapie	0	k. A.	2,13	2,54	0,863
schnelles Wachstum	16,9	16,58	17,23	50,85	< 0,001
Symptome	k. A.	43,72	51,7	44,92	0,085
Solitärtumor	40,8	43,22	35,53	51,69	< 0,001
auffälliger US	5,3	0	9,79	82,63	< 0,001
Alter ≥ 50	15,9	13,07	16,6	65,25	< 0,001
≥ 50 und IMB	0,86	0	2,98	27,54	< 0,001
≥ 50 und Tumor- $\varnothing \geq 5$	k. A.	5,53	9,15	59,75	< 0,001
auffälliger US und Tumor- $\varnothing \geq 5$	3,6	0	6,38	75,42	< 0,001
schnelles Wachstum und Symptome	8,7	12,56	10,85	30,08	< 0,001
schnelles Wachstum und Alter ≥ 45	9,4	10,05	7,87	42,8	< 0,001
schnelles Wachstum und Tumor- $\varnothing \geq 5$	13,4	9,05	13,19	49,58	< 0,001
Tumor- $\varnothing \geq 8$	16,7	8,54	18,94	66,1	< 0,001

*¹Der p-Wert bezieht sich auf die 470 LM der vorliegenden Promotion, die 199 LM von Krichbaum und die 236 LMS des DKSM. *²bezogen auf alle prämenopausalen Patientinnen; *³bezogen auf alle postmenopausalen Patientinnen

Betrachtet man die Häufigkeit der ZLM fiel auf, dass bei der Studie von Krichbaum der Anteil der ZLM mit 31,68 % sehr hoch war, während dieser bei uns nur 6,84 % ausmachte. Der hohe Anteil an ZLM in Münster steht auch im Widerspruch zur Literatur. Hier gelten

0,7- 5 % aller LM als zellreich (92). Die in der Arbeit in Münster beschriebenen ZLM entsprachen in zahlreichen Kriterien (Tumorgröße, auffälliger Sonographiebefund, schnelles Tumorwachstum, Alter ≥ 50 , Menopausestatus, PMB) den Charakteristika der regelhaften LM. Es kann daher vermutet werden, dass die Diagnose eines ZLM in Münster großzügiger angewendet wurde und es sich bei einem großen Teil der ZLM tatsächlich um regelhafte LM gehandelt haben dürfte. In dieser Angelegenheit wurde bereits durch das DKSM mit Münster Kontakt aufgenommen. Die Rücksprache hat ergeben, dass tatsächlich die Diagnose eines ZLM großzügiger gehandhabt wurde.

Im Vergleich mit den Daten von Dennis und Lehr, bei denen nur 1,14 % ein ZLM aufwiesen, war jedoch auch unser Anteil an ZLM recht hoch. Diese doch großen Unterschiede verdeutlichen, dass die Diagnosestellung hier schwierig ist und auch unter den befundenden Pathologen eine Uneinheitlichkeit bezüglich der Diagnosestellung des ZLM besteht. Dies zeigt, wie wichtig bei unklaren Befunden eine Referenzpathologie ist. Aus diesem Grund wurden in unserer Klinik nach Abschluss der Datenerhebung der vorliegenden Dissertation die folgenden Operationspräparate, die histologisch ein ZLM ergaben zur Referenzpathologie nach Regensburg zu Prof. Evert eingesandt. Auch hier konnte das histologische Ergebnis nicht in allen Fällen bestätigt werden.

7.2. Leiomyomvarianten / STUMP und uterine Sarkome (C. Riechmann)

In der vorliegenden Promotion wurden neben den 470 regelrechten LM auch die im Rahmen dieser Studie gefundenen LM-Varianten/STUMP und uterinen Sarkom analysiert.

Insgesamt bestand unser Pat.-Kollektiv neben den LM aus 48 LM-Varianten (36 ZLM, 4 MALM, 5 LMBK, ein LLM, ein ALM, und ein MLM) und 8 uterinen Sarkomen (3 LMS, 3 LG-ESS und jeweils ein UUS und ein AS), ein STUMP fand sich nicht.

Von den 48 LM-Varianten wurden 46 Pat. unter der Diagnose LM aufgenommen und operiert. Ein ZLM und das ALM wurden präoperativ als malignomverdächtig eingestuft. Bezogen auf alle 521 Pat., die unter der Diagnose eines LM operiert wurden, hatten 8,83 % eine LM-Variante, bzw. 6,72 % ein ZLM, 0,77 % ein MALM, 0,96 % ein LMBK und jeweils 0,19 % ein LLM und MLM. Ein uterines Sarkom wiesen 0,96 % auf (LMS: 0,38 %, LG-ESS: 0,38 %, AS: 0,19 %). Zusammen mit den Daten der Promotion von Dennis und

Lehr ergibt sich somit ein Risiko für das Auftreten eines LMS von 1:1436 unter der Diagnose LM durchgeführten Operationen.

Auf Grund Ihrer Fähigkeit zu rezidivieren und sogar als Sarkom zu Metastasieren (siehe Kapitel 6: Einzelfalldarstellungen; Fall 8), aber auch wegen der teilweise schwierigen Abgrenzung zum Sarkom kommt den ZLM, MALM und LMBK eine Stellung zwischen dem regelrechten LM und den Sarkomen zu und sie sind klinisch wie ein STUMP zu betrachten (92,96). Wie auch bei vielen STUMP lässt sich bei einem Teil der ZLM eine Deletion des Chromosom-1p nachweisen (35,75). Damit besitzen ZLM wie auch STUMP Charakteristika, die dem LMS nahestehen.

Die Datenlage zu den einzelnen Varianten ist jedoch insgesamt sehr schwach. Auf Grund unserer geringen Fallzahlen an LM-Varianten und Sarkomen lassen sich diesbezüglich auch an Hand unserer Daten lediglich Trends erkennen.

Auf Grund der klinischen Ähnlichkeit zwischen den LM, den LM-Varianten, wie auch dem STUMP ist eine präoperative Differenzierung äußerst schwierig.

Vergleicht man das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation aller Tumorentitäten, so unterschieden sich die Pat. mit ZLM (n = 36) mit einem mittleren Alter von 43,67 Jahren nicht von den LM-Pat. (n = 470) mit 42,54 Jahren. Die Pat. mit einem MALM (n= 4) waren mit im Mittel 38,75 Jahren sogar jünger, als die LM-Pat.

Ein deutlich höheres mittleres Alter wiesen vor allem die Pat. mit LMBK (n = 5) mit einem mittleren Alter von 49 und die Pat. mit einem LLM mit einem Alter von 57 Jahren auf.

Im Gegensatz zu den Daten der 236 LMS-Pat. des DKSM, die mit einem mittleren Alter von 53,93 Jahren über 10 Jahre älter waren, als die LM-Pat., gab es bei unseren LMS-Pat. (n = 3) mit 44,67 Jahren nur einen minimalen Unterschied.

Auch bezüglich der Beschwerden unterschieden sich die LM-Varianten kaum von den regelrechten LM. Der Anteil an prämenopausalen Pat. mit IMB war in unserer prospektiven Studie bei den LM-Pat. mit 14,67 % sehr hoch und lag sogar über den Pat. mit ZLM, bei denen nur 9,38 % eine IMB aufwiesen. Bei den Sarkomen lag der Anteil an prämenopausalen Pat. mit IMB über dem der LM-Pat. Hier gaben 2 der 6 prämenopausalen

Pat. eine IMB an (33,33 %). Bei den Daten der 236 LMS-Pat. des DKSM war dieser Anteil mit 42,4 % noch höher.

Während nach unseren Ergebnissen bei den postmenopausalen LM-Pat. 35 % der postmenopausalen Pat. mit der Diagnose PMB eingewiesen wurden, kamen bei den ZLM 50 % mit PMB in die Klinik. In der LM-Gruppe waren 4,26 % und in der Gruppe der ZLM 11,11 % zum Zeitpunkt der Operation postmenopausal. Auch wenn sich bei der PMB ein Unterschied zwischen den Pat. mit LM und ZLM andeutet, muss beachtet werden, dass die meisten Pat. mit LM und ZLM im reproduktiven Alter sind und der Anteil an postmenopausalen Pat. sehr gering ist und sich somit als Unterscheidungsmerkmal nur mäßig eignet. Die Pat. mit einer anderen LM-Variante wiesen weder eine Zusatzblutung, noch eine PMB auf.

Von den 8 Sarkomen waren 2 Pat. postmenopausal und beide wiesen eine PMB auf. Bei den Daten der 236 LMS des DKSM hatten 45,8 % der postmenopausalen Pat. eine PMB. Der Anteil an postmenopausalen Pat. war hier mit 60,9 % sehr hoch.

Während bei den LM-Pat. ($n = 470$) unserer Daten 17,23 % mit der Diagnose „auffälliges Wachstum“ eingewiesen wurde, lag dieser Anteil bei den Pat. mit einem ZLM ($n = 36$) bei 27,78 %. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,1124$).

Bei den Pat. mit MALM ($n = 4$) lag der Anteil an Pat. mit schnellem Tumorwachstum bei 50 % und bei den 5 Pat. mit LMBK bei 40 %. Von den 8 Sarkomen wiesen 62,5 % ein schnelles Tumorwachstum auf. Bei den Daten der 236 LMS-Pat. des DKSM lag dieser Anteil wie bereits oben erwähnt mit 51,1 % ebenfalls recht hoch. Das LLM, das MLM und das ALM hatten kein schnelles Tumorwachstum.

Bei der Tumorgröße lagen die LM-Varianten zwischen den LM und Sarkomen. Während die LM im Mittel eine Tumorgröße von 5,54 cm aufwiesen, waren die ZLM ($n = 36$) mit 6,38 cm signifikant größer ($p = 0,0212$). Die Tumorgröße der MALM ($n = 4$) war mit 6,5 und die der LMBK ($n = 5$) mit 6,7 etwas größer. Beim LLM betrug der Tumordurchmesser 9 cm, beim MLM 10 cm und beim ALM 8 cm. Die Tumorgröße aller 8 Sarkome lag im Mittel bei 8,7 cm. Im Einzelnen hatten die 3 LMS eine mittlere Tumorgröße von 10,83 cm, die 3 LG-ESS von 8,67 cm und das UUS eine Größe von 9,5 cm. Das AS wies nur eine Größe von 1,6 cm auf.

Bei den Pat., bei denen bereits vor der Operation eine ME erfolgte, wurde im Rahmen dieser Studie der histologische Befund angefordert. Insgesamt hatten von den LM (n = 470) 11,06 %, von den ZLM (n = 36) 25 % und von den Sarkomen (n = 8) 37,5 % zum Zeitpunkt der Operation bereits eine ME als Voroperation. Die anderen LM-Varianten wiesen keine Voroperationen auf. Histologisch ergab sich bei den Pat. mit regelrechtem LM in 11,11 % eine LM-Variante, bei den ZLM in 50 % und bei den Sarkom-Pat. in 100 % eine LM-Variante/STUMP in der Vor-Operation.

Im Einzelnen handelte es sich bei den LM-Pat. in der Voroperation um 4 ZLM und 1 LMBK und bei den Pat. mit ZLM um 2 ZLM, ein LMBK und ein MALM.

Bei den Pat. mit LMS (n = 2) ergab der histologische Befund der Voroperation ein STUMP und ein ZLM und bei einer Pat. mit LG-ESS ein ZLM.

Hier handelt es sich natürlich um sehr kleine Fallzahlen. Dennoch zeigt dies, dass nicht nur STUMP, sondern auch ZLM ein Risikofaktor für das spätere Auftreten eines uterinen Sarkoms zu sein scheint. Dies unterstützt die Aussage, dass ZLM, aber sicherlich auch MALM und LMBK klinisch wie ein STUMP behandelt werden sollten.

Der Anteil an organerhaltend operierten Pat. liegt bei den Pat. mit LM-Variante sehr hoch. Einerseits liegt dies an der Schwierigkeit der präoperativen Differenzierung zwischen LM-Variante/STUMP und LM, andererseits befinden sich die meisten Pat. mit einer LM-Variante/STUMP noch im reproduktiven Alter, so dass von den Pat. häufig ein organerhaltendes Vorgehen gewünscht wird.

Bei den Daten der vorliegenden Promotion wurden bei den LM-Pat. 49,57 %, bei den Pat. mit ZLM 41,67 % und bei den anderen LM-Varianten 50 % organerhaltend operiert. Insgesamt erhielten bei den LM-Pat. 75,96 % und bei den Pat. mit ZLM 63,89 % ein Morcellement. Außerdem wurden 0,85 % der LM und 8,33 % der ZLM nach Hemisectio vaginal extrahiert. Bei den anderen LM-Varianten wurden die Tumoren in 75 % morcelliert bzw. ein Uterus nach Hemisectio vaginal extrahiert (8,33 %).

Während bei den im Zeitraum 2010-2014 gesammelten Daten von Dennis und Lehr bei 75 % der Sarkome (n = 8) eine Tumorverletzung durch Hemisectio oder Morcellement erfolgte, wurden alle 8 Sarkome der vorliegenden Promotion adäquat operiert. Allerdings

kam es bei einer Pat. im Rahmen der Voroperation zur Tumorverletzung und bei einer weiteren Pat. eröffnete sich der Tumor trotz adäquate Operation intraoperativ durch seine Brüchigkeit. Dennoch zeigt dies, dass durch die vorrausgegangene Promotion von Dennis und Lehr eine Sensibilisierung und ein erheblicher Lerneffekt stattgefunden hat.

7.3. Labordiagnostik (M. Köller)

Die präoperative Unterscheidung zwischen LM und uterinen Sarkomen kann äußerst schwierig sein. Bei unklaren Befunden wird die Messung von verschiedenen Laborparametern wie der LDH-Wert, die NLR und die LMR als zusätzliche Untersuchungen als hilfreich angesehen (33,64,82,86,126,186). Allerdings gibt es zu dieser Thematik gegenwärtig noch relativ wenig Daten.

LDH-Wert

Die LDH gehört zu den Enzymen, die Redoxreaktionen katalysieren und kommt in nahezu allen menschlichen Zellen vor. Es katalysiert den letzten Schritt der anaeroben Glykolyse, bei der Energie aus Glukose ohne Sauerstoffverbrauch gewonnen wird. In Krebszellen herrschen in der Tumorzellumgebung häufig hypoxische Bedingungen, so dass Krebszellen einen ausgeprägten anaeroben Stoffwechsel haben (70). Es wurde festgestellt, dass bei verschiedenen Karzinomen die Serum-LDH erhöht und das Gen für LDHA, eines seiner Isoenzyme, hochreguliert wird (104). Dieses wurde z.B. beim Ösophagus- (208), Magen-, Lungen-, kolorektalen Karzinom und Pankreaskarzinom (206) festgestellt. Des Weiteren konnte ein Bezug zwischen erhöhtem LDH-Wert und der Prognose festgestellt werden (27).

Für uterine Sarkome gibt es einige wenige Studien, die ebenfalls erhöhte LDH-Werte beschreiben. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist auf Grund der Seltenheit der Tumoren jedoch gering. In einer Studie von A. Goto wiesen 10 von 10 LMS-Pat. erhöhte LDH-Werte auf (64). In einer weiteren Studie war die LDH beim primären LMS nur in 3 von 6 Fällen erhöht (126). Im Material des DKSM lag der LDH-Wert bei 45 % der LMS im pathologischen Bereich (1,2 x Referenzwert) (90). Auch in einer Studie von Nagai war der LDH-Wert bei der Sarkomgruppe bestehend aus 9 LMS, 3 LG-ESS und 3 AS gegenüber einer Kontrollgruppe (42 LM, 4 ZLM, 2 Adenomyosen) signifikant erhöht (134).

Aber auch degenerierte LM/LM-Varianten/STUMP können erhöhte LDH-Werte aufweisen (64). Dennoch liegt wohl der LDH-Spiegel beim LM meist im Bereich der Norm (104). Insgesamt ist die Datenlage hierzu jedoch gering.

Bei den LM-Pat. der vorliegenden Promotion lag der LDH-Wert im Mittel bei 196,88 U/l (*SD*: 35,03; Varianz: 1226,92). Beim Vergleich der LDH-Werte aus verschiedenen Einrichtungen, muss beachtet werden, dass es laborspezifische Referenzwerte gibt, die sich von Labor zu Labor unterscheiden können und den Vergleich erschweren. Ein LDH-Wert > 250 U/l galt bei unserem Labor beim Vergleich von LDH-Werten aus verschiedenen Laboratorien als erhöht. Das Testverfahren in Münster entsprach dem aus Frankfurt. Bei unseren Daten wiesen 33 der 464 Pat. einen LDH-Wert > 250 U/l auf (7,11 %) und nur 5 Pat. hatten einen Wert, der höher lag als 1,2 x 250 U/l (1,08 %). Bei den Daten aus Münster wiesen 9,84 % der LM-Pat. (n = 61) einen erhöhten LDH-Wert auf und bei 3,28 % lag der Wert höher als 1,2 x Norm (300 U/l).

Nach den LMS-Daten des DKSM lag der LDH-Wert bei 45 % der LMS höher als das 1,2-fache des Referenzwertes (90). Dies ist ein erheblicher Unterschied zu den LM-Pat. Krichbaums und unserer Ergebnisse.

In unsere Studie wurden nur 3 LMS eingeschlossen, von denen bei 2 der LDH-Wert bestimmt wurde. Beide wiesen erhöhte LDH-Werte mit einem Mittelwert von 430,5 U/l auf und waren damit deutlich höher als bei den LM und LM-Varianten in unserem Material.

Von den 36 Pat. mit einem ZLM, bei denen der LDH-Wert bestimmt wurde, wiesen 3 von 36 Pat. (8,33 %) einen LDH-Wert > 250 U/l auf. Keine der Pat. hatte einen höheren LDH-Wert, als 1,2 x 250 U/l.

Auch wenn die Pat. mit ZLM im Mittel mit 201,44 U/l und im Median mit 205,5 U/l etwas höhere LDH-Werte hatten, als die LM-Pat., gab es hier keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,4140$).

Auch LM mit starken degenerativen Veränderungen wiesen deutlich höhere LDH-Werte auf. Sie waren signifikant höher, als bei den LM ohne degenerativen Veränderungen ($p = 0,0052$).

Es gab bei unseren Daten sowohl zwischen dem LDH-Wert und dem Alter der LM-Pat. (Korrelationskoeffizient: 0,13), als auch zwischen dem LDH-Wert und der Tumorgroße der LM (Korrelationskoeffizient: 0,095) eine signifikante Korrelation. So wiesen größere LM und ältere Pat. höhere LDH-Werte auf, als kleinere Tumoren und jüngere Pat. Die LDH-Werte der Frauen mit einer Tumorgroße ≤ 5 (n = 262) und > 5 (n = 202) unterschieden sich signifikant (p = 0,04334), während bei den Frauen im Alter < 35 (n = 79) und ≥ 35 (n = 385) Jahren kein signifikanter Unterschied des LDH-Wertes bestand (p = 0,3397).

Auch wenn Pat. mit regelrechten LM ebenfalls erhöhte LDH-Werte aufweisen können, ist der LDH-Wert als zusätzliches diagnostisches Kriterium bei unklaren Befunden sicherlich hilfreich. Vor allem bezüglich der LDH-Werte bei den uterinen Sarkomen sind die bisher bestehenden Studien wie oben beschrieben noch sehr uneinheitlich, so dass hier weitere Studien nötig sind.

Neutrophile/Lymphozyten-Ratio

Bei verschiedenen Tumoren wurde herausgefunden, dass Pat. mit einer hohen Anzahl an Neutrophilen im Tumorgewebe eine schlechtere Prognose haben, als Pat. mit einer geringeren Dichte an Neutrophilen (192), während Pat. mit einer hohen Anzahl an Lymphozyten eine bessere Prognose haben, als solche, die eine geringe Anzahl haben (36,185).

Die NLR hat sich bereits bei der präoperativen Diagnosestellung (212), aber vor allem auch als Prognosemarker bei verschiedenen Karzinomkrankungen als nützlich erwiesen (34). So zeigten Templeton et al. in einer Metaanalyse von 100 Studien mit insgesamt 40559 Pat., dass eine hohe NLR mit einem schlechten Gesamtüberleben bei vielen verschiedenen soliden Tumoren assoziiert ist (191). Eine Metaanalyse von Guthrie et al. mit über 60 Studien und einer Pat.-Zahl von über 37000 Pat. zeigte ebenfalls diesen Zusammenhang (67).

Bei den uterinen Sarkomen existieren wenige Studien, die erhöhte NLR im Vergleich zu LM beschreiben. In einer Fall-Kontroll-Studie von Cho et al. wurden 31 Frauen mit uterinem Sarkom (11 LMS, 14 ESS, 6 UUS) mit 93 Frauen mit LM verglichen. Die Neutrophilenzahl war in der Sarkomgruppe signifikant höher und die Lymphozytenzahl signifikant niedriger, als in der LM-Gruppe. Die NLR bei den LM betrug $1,9 \pm 1,16$ und bei

den uterinen Sarkomen (n = 31) $3,9 \pm 5,06$. Eine NLR von $> 2,1$ galt als erhöht (33). In einer Studie von Kim et al., bei der 55 Sarkom-Pat. (21 KS, 20 LMS, 14 ESS) mit 330 LM-Pat. (165 LM, 165 Adenomyosis) verglichen wurden, wurde der cut-off-Wert bei einer $NLR \geq 2,12$ festgelegt. Die NLR bei den LM betrug hier $2,05 \pm 1,87$, bei der Adenomyosis $1,86 \pm 0,68$ und bei der Sarkomgruppe $4,59 \pm 5,73$ (86).

In der vorliegenden Promotion wurden bei 448 der insgesamt 470 LM-Pat. die NLR bestimmt. Hier lag die NLR mit 2,27 im Mittel deutlich über den Werten der Studien von Cho et al. und Kim et al. Der Medianwert unserer Daten betrug 2,06, wobei der höchste Wert bei 6,46 (ohne den Ausreißer von 16,86) und der Niedrigste bei 0,67 lag (SD : 1,16; Varianz: 1,34). Nach dem cut-off-Wert für die NLR von $> 2,1$ bzw. $\geq 2,12$ der Studien von Cho et al. und Kim et al. hätten bei unseren Daten fast die Hälfte der Pat. mit regelrechtem LM eine $NLR > 2,1$ (49 %) bzw. $\geq 2,12$ (48 %). Nach unseren Ergebnissen hatten 50 % der LM-Pat. eine NLR von $\geq 2,06$ (224 von 448), 25 % von $\geq 2,7$ (113 von 448) und 20 % von $\geq 3,0$ (91 von 448). Hiernach liegt der cut-off-Wert also deutlich höher.

In der Studie von Krichbaum lag die NLR der LM-Pat. (n = 61) mit im Mittel 2,30 und im Median 2,2 (SD : 0,98) über der NLR unserer Daten. Der höchste Wert betrug 5,78 und der niedrigste 0,53 (Spannweite: 5,25). Hier lagen sogar 56 % der LM-Pat. über dem cut-off-Wert von 2,1. Die prozentuale Häufigkeitsverteilung der NLR der Daten von Krichbaum und der vorliegenden Promotion stimmten nahezu überein (s. Abb. 98)

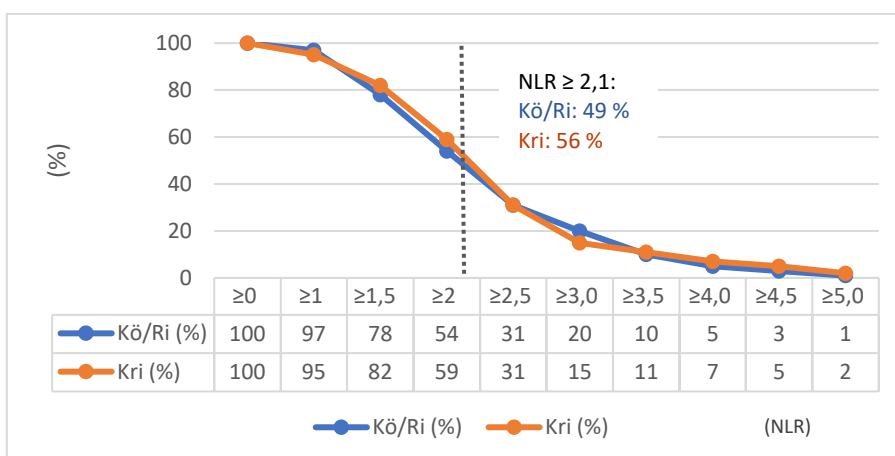


Abbildung 98: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der NLR der Leiomyompatientinnen von Krichbaum (n = 61) (105) und der vorliegenden Untersuchung (n = 448) im Vergleich

Von den insgesamt 8 uterinen Sarkomen, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, wurde bei 6 (2 LMS, 3 LG-ESS, 1 AS) die NLR bestimmt. Alle Sarkome zusammen wiesen einen Mittelwert der NLR von 3,25 auf. Damit lag der Mittelwert über der NLR der LM-Pat., aber unter der NLR der uterinen Sarkome der Daten von Cho et al. und Kim et al. Allerdings war die Pat.-Zahl bei uns mit nur 6 Pat. sehr gering. Betrachtet man die einzelnen Sarkomentitäten separat, wiesen vor allem die Pat. mit LMS mit einem Mittelwert der NLR von 3,05 und LG-ESS mit einem Mittelwert von 4,08 hohe Werte auf.

Die NLR der Pat. mit ZLM unserer Daten ($n = 36$) lag mit im Mittel 2,35 und im Median 2,3 etwas über der NLR der LM-Pat. ($SD: 0,95$; Varianz: 0,91), ein signifikanter Unterschied zu der NLR der LM-Pat. bestand jedoch nicht ($p = 0,88$).

Die NLR der LM-Pat. der vorliegenden Promotion korrelierte signifikant mit dem Alter zum Zeitpunkt der Operation (Korrelationskoeffizienten: 0,13). Die NLR der Frauen, die 35 Jahre und älter ($n = 370$) waren war hochsignifikant höher, als bei den Frauen, die jünger als 35 Jahre ($n = 78$) waren ($p = 1,39 \times 10^{-5}$). Rechnerisch bestand ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der NLR und der Tumorgroße (Korrelationskoeffizienten: 0,2). Allerdings basierte diese nur auf den Daten einer Pat., die bei einer Tumorgroße > 15 cm eine NLR von 16,86 aufwies. Ohne diese Pat. betrug der Korrelationskoeffizient nur noch 0,08. Bei den 61 LM-Pat. der Daten von Krichbaum konnte weder eine Korrelation zwischen der NLR und der Tumorgroße, noch zwischen der NLR und dem Alter der LM-Pat. nachgewiesen werden.

Auch wenn die NLR der Pat. mit starken degenerativ veränderten LM im Mittel mit 2,48 etwas über den Pat. mit LM ohne degenerativen Veränderungen mit 2,25 lag, gab es zwischen ihnen keinen signifikanten Unterschied (p -Wert: 0,15).

Sicherlich ist die Messung der NLR als zusätzliches diagnostische Kriterium zur Unterscheidung zwischen regelrechten LM und uterinen Sarkomen hilfreich. Allerdings liegt die NLR sowohl bei uns, als auch bei Krichbaum deutlich über den Werten von Cho et al. und Kim et al., so dass der cut-off-Wert von $> 2,1$ bzw. $\geq 2,12$ nach unseren und Krichbaums Ergebnissen deutlich zu niedrig angesetzt ist. Hier wie auch zu der NLR bei den uterinen Sarkomen sind weitere Studien notwendig. Aufgrund der geringen Anzahl der Sarkom-Pat. unserer Studie lassen sich hier wenig Aussagen machen, allerdings lässt sich

der Trend erkennen, dass vor allem die Pat. mit LG-ESS und LMS erhöhte Werte aufweisen könnten.

Lymphozyten/Monozyten-Ratio

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die im peripheren Blut zirkulierende Monozytenzahl ein unabhängiger Risikofaktor für die Prognose bei verschiedenen Tumorerkrankungen wie z.B. beim metastasierten kolorektalen Karzinom (167) oder beim Leberkarzinom (166), sein könnte. In einer Studie zum metastasierten Weichteilsarkom von Long et al. waren die Monozyten und die NLR signifikante Prädiktoren für Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (82).

Szkandera et al. zeigten in ihrer Studie zum Weichteilsarkom, dass eine niedrige LMR signifikant mit einer schlechteren Prognose (niedrigeres krebsspezifisches Überleben, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben) verbunden war. Der Cut-off-Wert wurde bei < 2.85 festgelegt (186).

Jiangdong untersuchte in einer Studie zum Ovarialkarzinom (133 Ovarialkarzinompatienten vs. 43 gesunde Kontrollen) statt der LMR die MLR. Hier bestand ein statistisch relevanter Unterschied der MLR der Ovarialkarzinom-Pat. im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Besonders hohe Unterschiede der MLR wurde bei Pat. mit unterschiedlichen Tumorstadien, Grading und LK-Metastasen gefunden (205).

In der vorliegenden Studie lag die LMR der LM-Pat. ($n = 464$) mit 3,66 im Mittel und 3,45 im Median ($SD: 1,25$; Varianz: 1,56) unter den Werten der Daten von Krichbaum ($n = 61$) mit 4,5 im Mittel und 4,18 im Median ($SD: 1,83$). Sowohl bei unseren Daten, als auch bei den Daten von Krichbaum war die Spannweite der LMR mit 10,22 (Min. 1,82, Max. 11,41) bei uns bzw. mit 9,59 bei Krichbaum recht groß (Min. 0,32, Max. 10,54).

Die LMR bei den Pat. mit ZLM war sowohl bei den Daten von Krichbaum, als auch bei unseren Daten höher, als bei den LM-Pat. Bei Krichbaum lag die LMR bei den Pat. mit ZLM ($n = 37$) im Mittel bei 5,12 und im Median 4,44 (Standardabweichung: 1,63) und bei uns ($n = 36$) im Mittel 4,05 und im Median 3,7 (Standardabweichung: 1,49). Der Unterschied zwischen der LMR der Pat. mit ZLM und LM war weder bei Krichbaum (p-Wert: 0,085), noch bei uns (p-Wert: 0,06) signifikant.

Von den insgesamt 8 uterinen Sarkomen, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, wurde bei 6 (2 LMS, 3 LG-ESS, 1 AS) die LMR bestimmt. Alle Sarkome zusammen wiesen einen Mittelwert der LMR von 3,91 auf und lagen somit sogar etwas über der LMR der LM-Pat. Betrachtet man die Mittelwerte der LMR der einzelnen Sarkomentitäten, so wiesen vor allem die Pat. mit LG-ESS (n = 3) mit 3,00 niedrige Werte auf. Die Pat. mit LMS (n = 2) hatten mit einem Mittelwert von 4,43 einen recht hohen Wert. Allerdings wurde hier die LMR nur bei 2 Pat. bestimmt, von denen eine mit 2,13 einen niedrigen und die andere mit 6,73 einen sehr hohen Wert aufwies.

Sowohl bei den Daten von Krichbaum (Korrelationskoeffizient: -0,225), als auch bei unseren Daten (Korrelationskoeffizient: -0,191) gab es bei den Pat. mit einem regelhaften LM eine signifikante negative Korrelation zwischen der LMR und dem Alter. Die LMR der Frauen im Alter von < 35 (n = 78) war hochsignifikant höher, als bei den Frauen im Alter von ≥ 35 (n = 370) (p = 0,0007).

Bei unseren Daten zeigte sich hier ebenfalls eine signifikante negative Korrelation zwischen der LMR und dem Tumordurchmesser (Korrelationskoeffizient: -0,19). Dieses konnte bei den Daten von Krichbaum nicht nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied der LMR der Frauen mit einer Tumorgroße ≤ 5 (n = 253) und > 5 cm (n = 195) bestand jedoch bei unseren Daten nicht (p = 0,1092).

Auf Grund der geringen Anzahl der Pat. mit uterinen Sarkomen in der vorliegenden Promotion, lassen sich hier zu der LMR wenig Aussagen machen. Tendenziell könnten jedoch vor allem LG-ESS und ggf. auch LMS eine niedrigere LMR als regelrechte LM aufweisen. Inwieweit sich dies zur präoperativen Diagnostik und ggf. auch als prognostischer Marker eignet, müssen weitere Studien zeigen.

Thrombozyten und Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio

Thrombozyten spielen bei der Reaktion des Immunsystems auf Tumorzellen auch eine Rolle und sind häufig bei Tumorpatienten erhöht (180,190,198). Sie interagieren direkt mit Tumorzellen und enthalten Faktoren, die Tumorwachstum, Tumorinvasion und Angiogenesis fördern (80). Außerdem können Thrombozyten Tumorzellen vor NK-Zell induzierter Zelllyse schützen und so die Metastasierung fördern (137).

In mehreren Studien zu verschiedene Karzinomerkrankungen wie (Ovarialkarzinom, Colonkarzinom, Pankreas-, und Lungenkarzinom) konnte gezeigt werden, dass eine hohe Thrombozytenzahl mit einem geringeren Überleben assoziiert war (63,119).

Auch die TLR soll bei einer Vielzahl von Karzinomerkrankungen erhöht sein und hohe Werte mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein. Templeton et al. beschrieb in einer Metaanalyse von 20 Studien mit insgesamt 12754 Patienten, dass eine hohe TLR mit einem schlechteren Gesamtüberleben bei verschiedenen soliden Tumoren (Magen-, Mamma-, Ovarial-, Nieren-, Ösophaguskarzinom, ...) verbunden ist (190). Eine retrospektive Studie zum Weichteilsarkom von Que et al. zeigte ebenfalls, dass sowohl die TLR, als auch die NLR mit einer schlechteren Prognose (niedrigeres krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben) assoziiert waren (157). Zu uterinen Sarkomen gibt es derzeit keine Studien, die diesen Zusammenhang aufzeigen.

Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurde auch die Thrombozytenzahl bestimmt. Sie betrug bei den LM-Pat. ($n = 469$) im Mittel $279,42 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ und im Median $269 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ (SD : $75,11$). Die Thrombozytenzahl der Pat. mit ZLM ($n = 36$) lag mit im Mittel $272,78 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ und im Median mit $279,5 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ (SD : $63,53$) minimal unter der Thrombozytenzahl der LM-Pat. und unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,55$).

Die Thrombozytenzahl der 8 uterinen Sarkome dieser Studie (3 LMS, 3 LG-ESS, 1 UUS, 1 AS) lag mit im Mittel $321,13 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ und im Median $329 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ deutlich über der Thrombozytenzahl der LM-Pat. Betrachtet man die Thrombozytenzahl der einzelnen Sarkomentitäten, so wiesen vor allem die Pat. mit LMS mit im Mittel $398 \text{ Ts}/\mu\text{l}$ deutlich höhere Werte auf, als alle anderen Tumorentitäten.

Auch, wenn sich hier ein vielversprechender Trend zeigt, ist die Anzahl der LMS-Pat. mit nur 3 Pat. sehr gering. Inwiefern sich auch die Thrombozytenzahl als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel zur präoperativen Differenzierung zwischen LM und uterinen Sarkomen insbesondere LMS eignet, müssen weitere Studien zeigen.

Während sich bei der Thrombozytenzahl ein erheblicher Unterschied zwischen den LMS-Pat. und den LM-Pat. andeutete, zeigte sich bei der TLR bei unseren Daten dieser Unterschied nicht.

Bei den LM-Pat. korrelierte die TLR signifikant mit der Tumorgroße (Korrelationskoeffizienten: 0,132). Zwischen der TLR und dem Alter der LM-Pat. bestand keine signifikante Korrelation.

Die mittlere TLR war bei den Pat. mit stark degenerierten LM mit 185,11 signifikant höher, als bei den Pat. mit LM ohne degenerative Veränderungen mit 163,8 ($p = 0,052$).

Inwiefern auch die TLR eine Rolle als diagnostischer oder prognostischer Marker bei den uterinen Sarkomen spielt, müssen weitere Studien zeigen.

7.4. Sonographie und Dopplersonographie (C. Riechmann)

Die Sonographie gilt als die wichtigste klinische Untersuchung zur Differenzierung von uterinen Tumoren speziell von LM und LMS. Während 9,79 % der LM-Pat. unserer Daten ($n = 470$) einen auffälligen US-Befund aufwiesen, lag der Anteil an auffälligen Befunden bei den 236 LMS-Pat. des DKSM bei über 80 %.

Bei den ZLM der vorliegenden Promotion wiesen mit 16,67 % ($n = 36$) signifikant mehr Tumoren einen auffälligen Sonographiebefund auf, als die LM ($p = 0,0215$). Die Sarkom-Pat. (3 LMS, 3 LG-ESS, 1 UUS, 1 AS) zeigten in 62,5 % sonographische Auffälligkeiten auf. Aber alle 3 LMS hatten einen auffälligen US-Befund. Bei den anderen LM-Varianten waren das LLM, das MLM und das ALM sonographisch auffällig, während die MALM ($n = 4$), und die LMBK ($n = 5$) keine Auffälligkeiten zeigten.

Die Datenlage zur sonographischen und dopplersonographischen Differenzierung zwischen LM und uterinen Sarkomen ist insgesamt spärlich und die Fallzahlen der eingeschlossenen Pat. mit Sarkomen bzw. LM-Varianten auf Grund ihrer Seltenheit sehr klein. Auch an Hand unserer Daten lassen sich diesbezüglich wenig statistische Aussagen machen und lediglich Trends erkennen.

Uterine Sarkome, insbesondere LMS sollen eine vermehrte periphere und zentrale Durchblutung aufweisen. Als typisch gelten irregulär und eher zufällig verteilte Gefäße, die Aneurysmen und Stenosen aufweisen können. Beim LM sollen die Gefäße eher randständig und zirkulär angeordnet sein (92,95). 2007 beschrieben Exacoustos et al. in ihrer Studie mit 225 LM, 21 ZLM, 3 STUMP und 8 LMS ebenfalls die Verteilung der Tumorgefäße. Auch hier waren die LM typischerweise von peripheren arteriellen Gefäßen umgeben, die eher zirkulär verliefen. Während bei den LM in der Regel die zentrale Durchblutung geringer

ausgeprägt oder nicht vorhanden war, wiesen die LMS eine verstärkte zentrale Durchblutung und ein irreguläres Verteilungsmuster auf. STUMP waren ebenfalls stärker vaskularisiert, als LM, die ZLM unterschieden sich von den LM jedoch nicht (52).

In der vorliegenden Promotion wurde bei 290 der 470 LM, bei 28 der 36 ZLM und bei 4 der 8 Sarkome (2 LG-ESS, 2 LMS) eine farbkodierte Dopplersonographie durchgeführt. Des Weiteren erfolgte bei 3 der 4 MALM, dem MLM und dem ALM eine dopplersonographische Untersuchung.

Auch bei unseren Daten unterschieden sich die LM und ZLM in ihrer Tumorgefäßverteilung nicht wesentlich. Von den LM wiesen 81,03 % und von den ZLM 78,57 % eine vorwiegend periphere Durchblutung auf. Nur 25 % der Sarkome zeigten eine vorwiegend periphere Durchblutung. Während 18,72 % der LM und 21,43 % der ZLM eine vorwiegend zentrale oder peripher und zentrale Durchblutung aufwiesen, waren 75 % aller Sarkome vorwiegend zentral oder peripher und zentral vaskularisiert. Beide LMS, die dopplersonographisch untersucht wurden, waren zentral oder peripher und zentral vaskularisiert.

Während bei den LM 40 % und bei den ZLM 16,67 % keine zentrale Durchblutung vorhanden war, gab es keinen Tumor unter den Sarkomen, der keine zentrale Vaskularisation aufwies.

Betrachtet man die Durchblutungsstärke, so waren 5,17 % der LM, 17,86 % der ZLM und 25 % der uterinen Sarkome besonders stark vaskularisiert. Eines der beiden LMS, die dopplersonographisch untersucht wurden, wies eine auffallend starke Vaskularisation auf.

Von den MALM (n = 3) wiesen 2 eine vorwiegend periphere Durchblutung auf und eins war peripher und zentral gleichermaßen durchblutet. Das MLM wies ebenfalls eine vorwiegend periphere Durchblutung auf, während das ALM erwartungsgemäß peripher und zentral durchblutet war und eine ungewöhnlich starke Vaskularisation aufwies.

Weitere Hinweise zur Differenzierung zwischen den LM und Sarkomen kann der RI geben (92). In einer Studie von Szabó et al. von 2002 (117 LM vs. 12 uterine Sarkome) wiesen die uterinen Sarkome dopplersonographisch einen signifikant niedrigeren RI und PI auf als die LM. Jedoch auch LM mit starken degenerativen Veränderungen und besonders große LM wiesen einen niedrigen RI und PI auf (184). Kurjak et al. zeigten bereits 1991 bei 134

LM, 23 Adenomyosen, 12 EK und 3 uterine Sarkomen, dass die Gefäße bei den malignen Tumoren einen signifikant niedrigeren RI aufwiesen; ein $RI < 0,4$ wurde hier als malignomverdächtig eingestuft. Bei den LM betrug der mittlere RI $0,58 (\pm 0,12)$, bei einer Adenomyosis uteri $0,67 (\pm 0,14)$ und bei den uterinen Sarkomen $0,31 (\pm 0,03)$ (109). In einer Studie von Hata et al. von 1997 (5 LMS vs. 41 LM) wurde kein signifikanter Unterschied der RI-Werte gefunden (71). Auch Aviram et al. fanden in ihrer Studie von 2003 keinen signifikanten Unterschied zwischen dem mittleren RI der LM ($n = 111$) mit $0,59$ und dem mittleren RI der LMS ($n = 6$) mit $0,49$ (12).

Während in diesen Studien nicht differenziert wurde, ob die jeweiligen Messungen des RI und PI im zentralen Bereich des Tumors oder in der Tumorperipherie durchgeführt worden sind, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Promotion eine Messung des RI im zentralen Bereich des Tumors (RI zentral) und in der Tumorperipherie (RI peripher) gesondert. Des Weiteren wurde der RI der A. uterina bestimmt.

Bei den LM betrug der RI zentral (162 Messwerte) wie auch bei Kurjac et al. im Mittel $0,58$ ($SD: 0,13$) und lag nur minimal unter dem RI peripher (274 Messwerte) mit im Mittel $0,6$ ($SD: 0,13$). Der RI der A. uterina (231 Messwerte) wies bei den LM im Mittel einen RI von $0,79$ ($SD: 0,11$) auf.

Der RI zentral bei den ZLM war zwar mit einem Mittelwert von $0,52$ ($SD: 0,13$) etwas niedriger, als bei den LM, sie unterschieden sich jedoch, wenn auch knapp nicht signifikant voneinander ($p = 0,076$). Auch der peripher gemessene RI der ZLM zeigte mit im Mittel $0,55$ ($SD: 0,13$) keinen signifikanten Unterschied zu den LM ($p = 0,1014$). Nur der RI in der A. uterina unterschied sich bei den ZLM mit im Mittel $0,72$ ($SD: 0,11$) signifikant von den LM ($p = 0,01287$).

Der RI zentral aller Sarkome (4 Messwerte) lag mit im Mittel $0,43$ unter dem RI zentral der LM und ZLM. Der RI peripher (4 Messwerte) betrug $0,55$ und der RI der A. uterina (4 Messwerte) $0,77$.

Betrachtet man die einzelnen Sarkomentitäten separat, lag der mittlere RI zentral bei den LMS (2 Messwerte) mit $0,35$ sehr niedrig und bei den LG-ESS (2 Messwerte) mit $0,52$ recht hoch.

Auch der RI peripher lag bei den LMS (2 Messwerte) mit im Mittel 0,45 unter den LG-ESS (2 Messwerte) mit im Mittel 0,6. Der RI der A. uterina betrug bei den LMS (2 Messwerte) 0,76 und bei den LG-ESS (2 Messwerte) 0,78. Auf Grund der geringen Anzahl an Pat. lassen sich hier zu den Sarkomen wenig Aussagen machen. Aber es erscheint wahrscheinlich, dass sich durch die dopplersonographische Darstellung des Verteilungsmusters der Gefäße (periphere/zentrale Vaskularisation), der Durchblutungsstärke (starke/schwache Vaskularisation) und der zusätzlichen Messung des RI im Tumor die Detektionsrate der Sarkome zusätzlich verbessern lässt.

Szabó et al. beschrieben 2002 in ihrer Studie, dass auch bei sehr großen LM oder LM mit starken degenerativen Veränderungen der gemessene RI niedriger sein kann, als bei kleinen Tumoren oder LM ohne degenerative Veränderungen (184).

In der vorliegenden Promotion wiesen die LM mit starken degenerativen Veränderungen ($n = 40$) in 17,5 % sonographische Auffälligkeiten auf, während die LM ohne degenerative Veränderungen ($n = 250$) nur in 10 % sonographische Auffälligkeiten zeigten. Des Weiteren hatten sie signifikant größere Tumoren, als LM ohne degenerative Veränderungen ($p = 0,0049$).

Die gemessenen RI-Werte waren auch bei uns bei den LM mit starken degenerativen Veränderungen im Mittel tendenziell etwas niedriger (RI zentral: 0,55 vs 0,58, $p = 0,3950$; RI peripher: 0,55 vs. 0,61, $p = 0,0865$; RI der A. uterina: 0,82 vs 0,79, $p = 0,1636$), unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den LM ohne degenerativen Veränderungen.

LM mit schweren degenerativen Veränderungen waren aber insgesamt vorwiegend peripher vaskularisiert (94,74 %) und kein LM wies eine besonders starke Durchblutung auf. Dies könnten hilfreiche Zusatzkriterien zur Differenzierung von uterinen Sarkomen sein.

Auch bei unseren Daten wurde bei größeren LM ein niedriger RI gemessen, als bei kleineren LM. So waren der RI zentral ($p = 0,0002$) und der RI peripher ($p = 1,59 \times 10^{-7}$) bei LM mit einer Tumorgroße > 5 cm hochsignifikant niedriger, als bei einer Tumorgroße ≤ 5 cm. Dies traf bei dem RI der A. uterina nicht zu ($p = 0,3805$). Zwischen dem zentralen RI und der Tumorgroße bestand eine negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten

von -0,33 und zwischen dem peripheren RI und der Tumorgröße von -0,27. Der in der A. uterina gemessene RI korrelierte nur schwach negativ mit der Tumorgröße (Korrelationskoeffizient: -0,13).

Bei der Betrachtung der gemessenen RI-Werte bei solitären und multiplen Tumoren im Vergleich fiel auf, dass sowohl bei dem RI zentral, als auch bei dem RI peripher bei multiplen LM höhere Werte gemessen wurden, als bei Solitärtumoren. Die Messung erfolgte bei den Pat. mit multiplen LM immer im größten Tumor. Bei dem RI der A. uterina zeigte sich dieser Unterschied nicht. Der mittlere RI zentral lag bei den Solitärtumoren mit 0,55 (*SD*: 0,14) signifikant niedriger, als bei den multiplen LM mit 0,6 (*SD*: 0,13) ($p = 0,0411$).

Zwischen dem mittleren RI peripher der Solitärtumoren mit 0,56 (*SD*: 0,12) und der multiplen LM mit 0,62 (*SD*: 0,12) bestand sogar ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 1,74 \times 10^{-5}$).

Der in der A. uterina gemessene RI der Solitärtumoren unterschied sich mit im Mittel 0,78 (*SD*: 0,1) nicht von den multiplen LM mit im Mittel 0,79 (*SD*: 0,11) ($p = 0,6205$).

Auf Grund dieser Ergebnisse stellt sich auch die Frage, ob ein niedrigerer RI bei den LMS dadurch bedingt sein könnte, dass sie signifikant größer und häufiger Solitärtumoren sind?

Diese Fragestellung müssen jedoch weitere Studien mit größeren Pat.-Zahlen an uterinen Sarkomen und LMS klären.

8. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen (M. Köller / C. Riechmann):

Gegenwärtig gilt eine präoperative Differenzierung zwischen Leiomyomen (LM), den Leiomyomvarianten/STUMP und den uterinen Sarkomen, insbesondere den Leiomyosarkomen (LMS) und low-grade endometriale Stromasarkomen als schwierig. Konsekutiv wird ein hoher Anteil von uterinen Sarkomen unter der Indikation von LM inadäquat operiert (92,99). Diese Tatsache ist mit einer offensichtlichen Prognoseverschlechterung verbunden (147,153,170). Die Zielsetzung dieser Studie bestand darin anhand eines größeren Patientinnenkollektivs histologisch gesicherte regelhafte LM

anamnestisch, klinisch und paraklinisch zu charakterisieren. Des Weiteren wurden die in diesem Rahmen gefundenen LM-Varianten/STUMP, und uterine Sarkome gesondert analysiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mit den unter weitgehend identischen Erhebungs- bzw. Analyseverfahren erhobenen LM-Daten von Krichbaum aus Münster (105) und den durch weitere Promovenden der Promotions- und Forschungsgruppe für genitale Sarkome rekrutierten Sarkomdaten (91) verglichen. Diese Daten sollten als Basis für die Errechnung eines durch das DKSM (Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren) entwickelten Sarkom-Scores dienen. Zusätzlich erfolgte, wie bei Krichbaums Promotion (105) eine Analyse verschiedener Laborwerte (LDH, Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio, Lymphozyten/Monozyten-Ratio) und der Ultraschallbefunde einschließlich der Dopplersonographien. Insgesamt sollten Charakteristika gefunden werden, die zur Diskriminierung von LM und uterinen Sarkomen geeignet sind.

Vorausgegangen war eine retrospektive Pilotstudie von Dennis und Lehr (45) mit 3786 Pat., an derselben Einrichtung. Ihre Ergebnisse bildeten die Grundlage für die eigenen Untersuchungen.

Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurden insgesamt 526 vollständige Datensätze von LM-Operationen, die im Zeitraum von Dezember 2015 bis Oktober 2016 in der Frauenklinik des Krankenhauses Sachsenhausen/Frankfurt durchgeführt worden sind, prospektiv erfasst. Es wurden 470 Fälle mit histologisch gesicherten, regulären LM, sowie 36 zellreiche LM, 4 mitotisch aktive LM, 5 LM mit bizarren Kernen und 1 Lipoleiomyom, ein Angioleiomyom und ein myxoides LM in dieser Arbeit ausgewertet. Zusätzlich wurden 8 uterine Sarkome (3 LMS, 3 low grade endometriale Stromasarkome, ein undifferenziertes uterines Sarkom und ein Adenosarkom) analysiert. Von den 526 Patientinnen wurden 521 (470 LM, 46 LM-Varianten und 5 uterine Sarkome) unter der Diagnose LM aufgenommen und operiert.

Bei den Variablen Alter, Tumorgröße, Menopausestatus, intermenstruelle Blutung, auffällige Sonographie, schnelles Tumorwachstum und Solitärtumor fand sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den LM-Pat. der vorliegenden

Promotion und von Krichbaum auf der einen und den 236 LMS der Promovenden der Promotions- und Forschungsgruppe für genitale Sarkome auf der anderen Seite.

Die zellreichen LM unterschieden sich bezüglich der Tumorgöße (zellreiche LM im Mittel: 6,38 cm, LM im Mittel: 5,54; $p = 0,0212$) und beim auffälligen Sonographiebefund (zellreiche LM: 16,67 %, LM: 9,79 %; $p = 0,0215$) signifikant von den LM und nahmen damit eine Zwischenstellung zwischen LMS und LM ein.

27,78 % der Patientinnen mit zellreichem LM und nur 16,6 % der Frauen mit LM waren zum Zeitpunkt der Operation im Alter von ≥ 50 Jahren. Ein schnelles Tumorwachstum wiesen 27,78 % der zellreichen LM und nur 17,23 % der LM auf. Außerdem waren sie mit 41,67 % häufiger Solitärtumoren, als LM (35,53 %). In diesen Fällen bestand kein signifikanter Unterschied. Des Weiteren gab es beim: Menopausestatus (zellreichen LM: 11,11 %; LM 4,26 %), PMB (zellreichen LM: 50 %; LM: 35 %), sowie Versagen der Ulipristalacetat-Therapie in Bezug auf die mit Ulipristalacetat therapierten Patientinnen (zellreichen LM: 50 %; LM: 20 %) Unterschiede. Hier war die Anzahl an Patientinnen jedoch zu gering um Aussagen machen zu können.

Es ergaben sich Hinweise, dass LMS eine höhere LDH und Neutrophile/Lymphozyten-Ratio sowie eine niedrigere Lymphozyten/Monozyten-Ratio aufweisen. Aufgrund der geringen Fallzahl der Sarkome ließen sich die Ergebnisse statistisch nicht sichern. Bei der Thrombozytenzahl ergaben sich gleichfalls Hinweise, dass LMS ($n = 3$; Mittelwert: 398 Tsd/ μ l) und LM ($n = 469$; Mittelwert: 279,42 Tsd/ μ l) unterschiedlich hohe Werte aufweisen.

Erhöhte LDH-Werte sowie eine erhöhte Neutrophile/Lymphozyten-Ratio und eine erniedrigte Lymphozyten/Monozyten-Ratio kamen auch bei den LM vor. So wiesen die Patientinnen mit einer Tumorgöße > 5 cm, aber auch mit stark degenerativ veränderten LM signifikant höhere LDH-Werte, als Frauen mit einer Tumorgöße ≤ 5 cm ($p = 0,04334$) und LM ohne degenerative Veränderungen ($p = 0,0052$) auf. Die Neutrophile/Lymphozyten-Ratio von Frauen ≥ 35 Jahre war signifikant höher, als bei denen mit < 35 Jahren ($p = 1,4 \times 10^{-5}$) und die Lymphozyten/Monozyten-Ratio war bei ≥ 35 Jahren signifikant niedriger, als bei den Frauen < 35 Jahren ($p = 0,0007$).

Die Sonographie ist die wichtigste diagnostische Untersuchung zur Unterscheidung zwischen LM und LMS. 9,79 % der LM und 82,63 % der LMS des DKSM wiesen einen auffälligen Sonographiebefund auf. Dopplersonographisch ließen sich bei den uterinen Sarkomen bzw. LMS wegen der niedrigen Zahl der uterinen Sarkome lediglich Trends erkennen. Die uterinen Sarkome wiesen eine eher zentrale Durchblutung und ein LMS (1 von 2 Pat.) hatte eine stärker ausgeprägte Durchblutung, während die LM (n = 290) eher peripher (81,03 %) und weniger stark durchblutet waren. Nur 5,17 % der LM zeigten eine auffallend starke Durchblutung. Im Rahmen dieser Studie wurde der RI zentral und peripher im Tumor und in der A. uterina gemessen. Der RI zentral der uterinen Sarkome (4 Messwerte) lag mit einem Mittelwert von 0,43 unter dem der LM (162 Messwerte) mit 0,58. Bei den LMS (2 Messwerte) wurden mit einem mittleren RI zentral von 0,35 sehr niedrige Werte gemessen.

Zum Teil wiesen auch LM einen niedrigen RI auf. Der zentrale ($p = 0,0002$) und der periphere RI ($p = 1,59 \times 10^{-7}$) waren bei LM mit einer Tumorgroße > 5 cm hochsignifikant niedriger, als bei einer Tumorgroße ≤ 5 cm. Dies traf bei dem RI der A. uterina nicht zu ($p = 0,3805$). Auch der zentrale RI ($p = 0,0411$) und der periphere RI ($p = 1,74 \times 10^{-5}$) der solitären LM war signifikant niedriger, als der, der in dem größten Tumor bei multiplen Leiomyomen gemessen wurde.

LM mit schweren degenerativen Veränderungen hatten zahlreiche Eigenschaften, wie die uterinen Sarkome. Sie wiesen z. B. signifikant größere Tumoren ($p = 0,0049$) und eine signifikant höhere LDH ($p = 0,0052$), als LM ohne degenerative Veränderungen auf. Des Weiteren hatten sie eine höhere Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio, einen niedrigeren RI, und waren sonographisch häufiger auffällig, als LM ohne degenerative Veränderungen (keine signifikanten Unterschiede). Sie hatten insgesamt jedoch eine vorwiegend periphere Vaskularisierung (94,74 %) und keines war besonders stark durchblutet. Letztere könnten hilfreiche Zusatzkriterien bei der Differenzierung zwischen LM mit schweren degenerativen Veränderungen und uterinen Sarkomen sein.

Die Daten dieser Analyse mit 470 LM und die Daten der Promotion Krichbaum mit 199 LM wurden direkt für die Berechnung des präoperativen LMS-Risiko-Scores verwendet. Letztere erfolgte unter Hinzufügung der LMS-Daten des DKSM im Institut für

Bioinformatik der Universitätsmedizin Greifswald. Dieser Score wurde zwischenzeitlich zur Publikation eingereicht.

9. Literaturverzeichnis:

1. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*. 2009;54:355–64.
2. Abu-Rustum NR, Curtin JP, Burt M, Jones WB. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:850–2.
3. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, Roehl FW, u. a. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:1243–53.
4. Akers SN, Groman A, Odunsi K, Lele S, Frederick PJ. Adjuvant treatment for uterine leiomyosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34:409–14.
5. Albrecht A, Egarter C, Giuliani A, Hartmann B, Huber J, Kautzky-Willer A, u. a. Uterus myomatosus und frauengesundheit - Konsensuspapier und drug statement. *J für Gynäkologische Endokrinol*. 2012;22:36–42.
6. Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB. Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1062–7.
7. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam EJ, u. a. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:67–72.
8. Amant F, De Knijf a, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, u. a. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer*. 2007;97:1194–9.
9. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*. 2009;10:1188–98.
10. Amant F, Huys E, Geurts-Moespot A, Lindeque BG, Vergote I, Sweep F, u. a. Ethnic variations in uterine leiomyoma biology are not caused by differences in myometrial estrogen receptor alpha levels. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10:105–9.
11. Atkins K a, Arronte N, Darus CJ, Rice LW. The Use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008;32:98–102. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162776>
12. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, Fishman A, Cohen I, Altaras MM, u. a. Uterine sarcomas versus leiomyomas: Gray-scale and Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2005;33:10–3.
13. AWMF. Awmf. Indication and technics of hysterectomy for benign diseases. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/077, March 2015). [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>
14. Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, u. a. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: A retrospective study of 153

- cases. *Gynecol Oncol*. 2014;132:654–60.
15. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003;14:247–50.
 16. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 2008;110:43–8.
 17. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1232–8.
 18. Beck TL, Singhal PK, Ehrenberg HM, Rose PG, Lele SB, Krivak TC, u. a. Endometrial stromal sarcoma: Analysis of recurrence following adjuvant treatment. *Gynecol Oncol*. 2012;125:141–4.
 19. Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, u. a. Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:148–64.
 20. Beckmann M, Juhasz- Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, u. a. Exstirpierende Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen – Uterussarkomrisiko und Problematik der Morcellation: Positionspapier der DGGG Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids – Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation. Bd. 75, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 2015. 1-17 S.
 21. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1994;18:535–58. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8179071>
 22. Berchuck a, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1990;36:60–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295453>
 23. Bodner-Adler B, Bodner K, Czerwenka K, Kimberger O, Leodolter S, Mayerhofer K. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: An immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*. 2005;96:62–6.
 24. Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors. *Fertil Steril*. 2004;81:1062–6.
 25. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A. Konservative, operative und interventionelle Therapieoptionen uteriner Myome. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:877–84.
 26. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: A national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:319.e1-319.e20.
 27. Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, Walenta S, Clough RW, Dewhirst MW, u. a. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:349–53.
 28. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981;36:433–45.
 29. Chan JK, Kavar NM, Shin JY, Osann K, Chen L-M, Powell CB, u. a. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2008;99:1210–5.
 30. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression

- in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2008;27:326–32. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580309>
31. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case- control study. *Br J Obs Gynaecol*. 1999;106:857–860.
 32. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol*. 1999;94:395–8.
 33. Cho H yon, Kim K, Kim YB, No JH. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;42:313–8.
 34. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT LK. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer immunol Immunother*. 2009;58:15–23.
 35. Christacos NC, Quade BJ, Dal Cin P, Morton CC. Uterine leiomyomata with deletions of 1p represent a distinct cytogenetic subgroup associated with unusual histologic features. *Genes Chromosom Cancer*. 2006;45:304–12.
 36. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2007;9:456–60. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2215360/?tool=pmcentrez>
 37. Clement P, Young R. *Atlas of gynaecologic surgical pathology*. 3rd ed, Elsevier Saunders 2014. 218-270 S.
 38. Conklin CMJ, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2014;21:383–93. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299308>
 39. Coosemans A, Nik SA, Caluwaerts S, Lambin S, Verbist G, Van Bree R, u. a. Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas. *Eur J Cancer*. 2007;43:1630–7.
 40. Cornfeld D, Israel G, Martel M, Weinreb J, Schwartz P, McCarthy S. MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur J Radiol*. 2010;74:241–9.
 41. Croce S, Young RH, Oliva E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: a clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014;38:1330–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140893>
 42. D'Angelo E, Quade B, Prat J. Uterine smooth muscle tumors. In: Mutter GL, Prat J. (eds). *Pathology of the female reproductive tract*. 3rd ed. Elsevier 2014. S. 402–424.
 43. David M, Warschewske G, Hengst S, Ehrenstein T. Die uteruserhaltende Myombehandlung. *Frauenarzt*. 2003;44:1164–76.
 44. Day Baird D, Garrett TA, Laughlin SK, Davis B, Semelka RC, Peddada SD. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: Tumor growth spurts. *Fertil Steril*. 2011;95:242–6.
 45. Dennis K, Lehr A. Charakterisierung von Leiomyomen und deren Varianten sowie atypischen glattmuskulären Tumoren und uterinen Sarkomen anhand von 4040 Leiomyom Operationen im Rahmen des Forschungsprojekts „Charakterisierung von Leiomyomen und uterinen Sarkomen“ zur. In: *Erstellung eines Sarkom-Risiko Scores für den klinischen Alltag Med Diss*, Greifswald 2017.
 46. Denschlag D, Thiel F, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, P M, u. a. Uterine Sarkome. Leitlinie der DGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/074,

- August 2015). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75:1028–42.
47. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. Uterine Sarkome. Leitlinienprogramm, AWMF-Registrierungsnummer 015-074, Leitlinienklasse S2k [Internet]. 2015;1–71. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-074l_S2k_Uterine_Sarkome2015-08.pdf
 48. Dionigi A, Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinicopathologic study of 50 cases. Am J Surg Pathol [Internet]. 2002;26:567–81. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11979087>
 49. Downes K, Hart W. Bizarre leiomyomas of the uterus: a comprehensive pathologic study of 24 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1997;21:1261–70.
 50. Ducie J, Fritton K, O’Cearbhaill R, Hensley M, Soslow R, Abu-Rustum N, u. a. The impact of intraoperative tumor fragmentation or morcellation in patients with early-stage uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol [Internet]. 2015;137:11. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=71776806>
 51. Einstein MH, Barakat RR, Chi DS, Sonoda Y, Alektiar KM, Hensley ML, u. a. Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. Int J Gynecol Cancer. 2008;18:1065–70.
 52. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, u. a. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? J Clin Ultrasound. 2007;35:449–57.
 53. Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawn J RA. III. Gutartige und bösartige Erkrankungen, Kapitel 35: Uterus: Uterus myomatosus. In: Frauenheilkunde Fortplantungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik, 3 Auflage, Urban und Fischer. 2006. S. 770–82.
 54. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review. Environ Health Perspect. 2003;111:1037–54.
 55. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29:383–90.
 56. Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, u. a. Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2007;17:724–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300682>
 57. Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S, Morris RT. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: Does the new staging system predict survival? Gynecol Oncol. 2010;118:8–13.
 58. Garg G, Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Munkarah A, Morris RT. Ovarian and uterine carcinosarcomas: A comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:888–94.
 59. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, u. a. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol.

- 2003;89:460–9.
60. Giuntoli RL, Gostout BS, DiMarco CS, Metzinger DS, Keeney GL. Diagnostic criteria for uterine smooth muscle tumors: leiomyoma variants associated with malignant behavior. *J Reprod Med* [Internet]. 2007;52:1001–10. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18161397>
 61. Giuntoli RL, Lessard-Anderson CR, Gerardi M a, Kushnir CL, Cliby W a, Metzinger DS, u. a. Comparison of current staging systems and a novel staging system for uterine leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2013;23:869–76. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669444>
 62. Goldberg J, Burd I, Price F V., Worthington-Kirsch R. Leiomyosarcoma in a premenopausal patient after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1733–5.
 63. Gonzalez Barcala FJ, Garcia Prim JM, Moldes Rodriguez M, Alvarez Fernandez J, Rey MJ, Pose Reino A, u. a. Platelet count: Association with prognosis in lung cancer. *Med Oncol*. 2010;27:357–62.
 64. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:354–61.
 65. Guan R, Zheng W, Xu M. A retrospective analysis of the clinicopathologic characteristics of uterine cellular leiomyomas in China. *Int J Gynaecol Obs*. 2012;118:52–55.
 66. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A retrospective analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;113:324–6.
 67. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013;88:218–30. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
 68. Hachisuga T, Hashimoto H, Enjoji M. Angioleiomyoma. A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. *Cancer*. 1984;54:126–30.
 69. Halbwedl I, Ullmann R, Kremser ML, Man YG, Isadi-Moud N, Lax S, u. a. Chromosomal alterations in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization. *Gynecol Oncol*. 2005;97:582–7.
 70. Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002;2:38–47. Verfügbar unter: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc704><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902584>
 71. Hata K, Hata T, Maruyama R, et al. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. *Ultrasound Obs Gynecol*. 1997;9:101–4.
 72. Hayashi M, Tomita S, Fukasawa I, Inaba N. Large angioleiomyoma, rich of mast cell and sex hormone receptor expression. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:193–7.
 73. Hensley ML, Barrette BA, Baumann K, Gaffney D, Hamilton AL, Kim J-W, u. a. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review: uterine and ovarian leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2014;24:S61–566. Verfügbar

unter:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341583>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4830912>

74. Hodge JC, Morton CC. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: Insights into malignant progression. *Hum Mol Genet.* 2007;16:7–13.
75. Hodge JC, Pearce KE, Clayton AC, Taran FA, Stewart EA. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:572.e1-7.
76. Hsieh CH, Lui CC, Huang SC, Ou YC, ChangChien CC, Lan KC, u. a. Multiple uterine angioleiomyomas in a woman presenting with severe menorrhagia. *Gynecol Oncol.* 2003;90:348–52.
77. Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, u. a. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. *Fertil Steril.* 1998;70:967–71.
78. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, Leuchter R, Forscher C, u. a. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: Prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol.* 2009;115:466–71.
79. Ip PPC, Cheung ANY. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:691–704.
80. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: Linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2362–7.
81. Jayakrishnan K, Koshy AK, Manjula P, Nair AM, Ramachandran A, Kattoor J. Endometrial stromal sarcoma mimicking a myoma. *Fertil Steril.* 2009;92:1744–6.
82. Jiang L, Jiang S, Situ D, Lin Y, Yang H, Li Y, u. a. Prognostic value of monocyte and neutrophils to lymphocytes ratio in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Oncotarget [Internet].* 2015;6:9542–50. Verfügbar unter: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84928735989&partnerID=40&md5=5ed4002743a31562d7a39897816093c7>
83. Kamra HT, Dantkale SS, Birla K, Sakinlawar PW, Narkhede RR. Myxoid Leiomyoma of Cervix. *J Clin Diagnostic Res.* 2013;7:2956–7.
84. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer.* 2008;112:820–30.
85. Katenkamp D, Kosmehl H, Langbein L. [Angiomyoma. A pathologo-anatomic analysis of 229 cases]. *Zentralblatt für Allg Pathol u Pathol Anat [Internet].* 1988;134:423–33. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3201831>
86. Kim HS, Han KH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, u. a. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: A case-matched comparison. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:691–8.
87. Kim J-A, Lee MS, Choi J-S. Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. *Korean J Radiol [Internet].* 2006;7:281–6. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2667615&tool=pmcentre&rendertype=abstract>
88. Kim JY, Hong SY, Sung HJ, Oh HK, Koh SB. A case of multiple metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma arising from an ovarian endometriotic lesion. *J*

- Gynecol Oncol. 20:122–5.
89. Kobayashi H, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Koike N, u. a. The biology of uterine sarcomas: A review and update. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2013;1:599–609. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3916197&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 90. Köhler G, Belau A, Dennis K, Evert K, Evert M, Hesse J, u. a. DKSM-Statistik. (<http://www.medizin.uni-greifswald.de/gyn/dksm/>).
 91. Köhler G, Dennis K, Evert K, Evert M, Hesse J, Hegenscheid K, u. a. Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald (DKSM) und Kooperationspartner VAAO Deutschland und FK Frankfurt/Sachsenhausen. In: Datenbank und Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome 2017 <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/>.
 92. Köhler G, Evert K, Zygmunt M, Evert M. Glattmuskuläre Tumoren – Varianten des Leiomyoms (Angio- u. Lipoleiomyom, kotyledonoides u. zellreiches Leiomyom, Leiomyom mit bizarren Kernen, mitotisch aktives, epitheloides u. myxoides Leiomyom), glattmuskuläre Tumoren mit unsicherem malignem Potential. In: Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M Sarkome des weiblichen Genitale, Bd 1 Glattmuskuläre und stromale Tumoren, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2015. S. 1–114.
 93. Köhler G, Evert K, Zygmunt M, Evert M. Low-grade endometriales Stromasarkom. In: Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M Sarkome des weiblichen Genitale, Bd 1 Glattmuskuläre und stromale Tumoren, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2015. S. 250–313.
 94. Köhler G, Evert K, Zygmunt M, Evert M. High-grade endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom. In: Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M Sarkome des weiblichen Genitale, Bd 1 Glattmuskuläre und stromale Tumoren, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2015. S. 314–52.
 95. Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M. Glattmuskuläre Tumoren – Leiomyosarkome. In: Sarkome des weiblichen Genitale, Bd 1 Glattmuskuläre und stromale Tumoren, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2015. S. 115–225.
 96. Köhler G, Evert M, Zygmunt M. Diagnostik und Differenzialdiagnose der uterinen Sarkome und Mischtumoren Teil 1. *Frauenarzt*. 2010;51:412–4.
 97. Köhler G, Kaderali L, Evert M, Zygmunt M. Preventing of inadequate sarcoma operations. In: Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M Sarcoma of the female genitalia Vol 1: Smooth muscle and stromal tumors and prevention of inadequate sarcoma surgery Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2017. S. 373–421.
 98. Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E. Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: Results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas*. 2012;72:56–60.
 99. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008;111:74–81. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657852>
 100. Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, Ihara Y, Akamatsu N, Enomoto T, u. a. Clinical outcomes of uterine sarcomas: Results from 14 years worth of experience in

- the Kinki district in Japan (1990-2003). *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1358–63.
101. König K, Römer T, Thauer HM, Tinneberg H-R. Medikamentöse Behandlung des Uterus myomatosus mit Ulipristalacetat. *Frauenarzt*. 2013;54:974–6.
 102. Koontz JI, Soreng a L, Nucci M, Kuo FC, Pauwels P, van Den Berghe H, u. a. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2001;98:6348–53. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=33471&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 103. Kortmann B, Reimer T, Gerber B, Klautke G, Fietkau R. Concurrent radiochemotherapy of locally recurrent or advanced sarcomas of the uterus. *Strahlentherapie und Onkol*. 2006;182:318–24.
 104. Koukourakis MI, Kontomanolis E, Giatromanolaki A, Sivridis E, Liberis V. Serum and tissue ldh levels in patients with breast/gynaecological cancer and benign diseases. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67:162–8.
 105. Krichbaum J. Charakterisierung von 550 retro- und prospektiv analysierten Leiomyomen aus ambulant-operativen gynäkologischen Einrichtungen im Rahmen des Forschungsprojekts. In: „Charakterisierung von Leiomyomen und uterinen Sarkomen“ zur Erstellung eines Sarkom-Risiko Scores und Prävalenz uteriner Sarkome anhand von 31227, Myomoperationen des VAAO, Med Diss, Greifswald in Arbeit.
 106. Kühnast M. Epidemiologie, Klinik, Primärtherapie und pathologisch-anatomische Befunde von endometrialen Stromasarkomen sowie von undifferenzierten uterinen Sarkomen. Med. Diss, Greifswald 2017.
 107. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, u. a. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1228–38.
 108. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, Jukic S, Kosuta D, Ilijas M. Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1995;59:342–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522252>
 109. Kurjak A, Zalud I. The characterization of uterine tumors by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obs Gynecol I*. 1991;1:50–2.
 110. Leath CA, Huh WK, Hyde J, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, u. a. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105:630–4.
 111. Lee C-H, Mariño-Enriquez A, Ou W, Zhu M, Ali RH, Chiang S, u. a. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012;36:641–53. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456610>
 112. Lee HJ, Norwitz ER, Shaw J. Contemporary Management of Fibroid in Pregnancy. *Rev Obs Gynecol*. 2010;3:20–7.
 113. Lehnhoff H. Erhebung von Epidemiologie, Klinik, pathologisch anatomischen Befunden bei uterinen Leiomyosarkomen als Grundlage für die Erstellung eines diagnostisch-therapeutischen Fließschemas (Arbeitstitel). Med Diss, Greifswald in Arbeit.
 114. Leibsohn S, d’Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of

- hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):968–76.
115. Leita MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2003;91:209–12.
 116. Leita MM, Soslow RA, Nonaka D, Olshen AB, Aghajanian C, Sabbatini P, u. a. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer*. 2004;101:1455–62.
 117. Leita MM, Brennan MF, Hensley M, Sonoda Y, Hummer A, Bhaskaran D, u. a. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2002;87:287–94.
 118. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 1992;45:202–5.
 119. Lin MS, Huang JX, Zhu J, Shen HZ. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1687–90.
 120. Linke L. Charakterisierung und adjuvante Therapien, Nachsorge, progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben von Karzinosarkomen (Arbeitstitel). Med Diss, Greifswald in Arbeit.
 121. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecol Oncol*. 2013;130:652–9.
 122. Lousse J, Jourct M, Marbai E, Fellah L, Squifflet J, Donne J. Suspicious myometrial mass on ultrasonography and MRI does not necessarily mean a sarcoma on histology. *Gynecol Surg*. 2010;7:263–265.
 123. Lumsden M a, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 1998;12:177–95. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071875>
 124. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, u. a. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1993;71:1702–9.
 125. Marcinek A. Adjuvante Therapien, Nachsorge, progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben beim Leiomyosarkom (Arbeitstitel). Med Diss, Greifswald in Arbeit.
 126. Matsuda M, Ichimura T, Kasai M, Murakami M, Kawamura N, Hayashi T, u. a. Preoperative diagnosis of usual leiomyoma, atypical leiomyoma, and leiomyosarcoma. *Sarcoma*. 2014;2014:1–6.
 127. McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology*. 2001;39:273–8.
 128. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* [Internet]. 2002;55:321–5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986333> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1769650>
 129. Mills AM, Ly A, Balzer BL, Hendrickson MR, Kempson RL, McKenney JK, u. a.

- Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013;37:634–42. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552380>
130. Milman D, Zalel Y, Biran H, Open M, Caspi B, Hagay Z, u. a. Unsuspected uterine leiomyosarcoma discovered during treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue: A case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76:237–40.
 131. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol.* 2001;32:984–7.
 132. Mittal K, Joutovsky A. Areas with benign morphologic and immunohistochemical features are associated with some uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol.* 2007;104:362–5.
 133. Moinfar F, Azodi M, Tavassoli F a. Uterine sarcomas. *Pathology* [Internet]. 2007;39:55–71. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365823>
 134. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, u. a. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. *Springerplus* [Internet]. 2014;3:678. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4247829&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 135. Nayal B, Somal PK, Rao AC, Kumar P. Uterine lipoleiomyoma: A case report of a rare entity. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016;6:134–136.
 136. NCCN: Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology –Uterine neoplasms - Version 2.2016; Verfügbar unter: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
 137. Nieswandt B., Hafner M., Echtenacher B., Männel DN. b. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* [Internet]. 1999;59:1295–300. Verfügbar unter: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0033559946&partnerID=40&md5=eece8bf60f5d4621c23d9a91bbc2048a>
 138. Nucci MR, Harburger D, Koontz J, Dal Cin P, Sklar J. Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007;31:65–70. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197920>
 139. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, McCluggage WG. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology.* 2007;50:851–8.
 140. Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE, Seidman MA, Hinchcliff E, George S, u. a. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2014;132:360–5.
 141. Oliva E, Caracangi M, Carinelli S, Ip P, Loening T, Longacre T, u. a. Chapter 5: Tumours of the uterine corpus, Mesenchymal tumors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (4th ed), IARC, Lyon (2014). S. 135–152.
 142. Oliva E, Young R, Clement P, Bhan A, Scully R. Cellular benign mesenchymal

- tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:757–68.
143. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, u. a. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 1985;3:1240–5.
 144. Orii A, Mori A, Zhai Y, Toki T, Nikaido T, Fujii S. Mast cells in smooth muscle tumors of the uterus. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17:336–342.
 145. Papadia A, Salom EM, Fulcheri E, Ragni N. Uterine sarcoma occurring in a premenopausal patient after uterine artery embolization: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2007;104:260–3.
 146. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 1996;7:440–2.
 147. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3453–61.
 148. Park BK. Uterine myoma. In: Kim SH. *Radiology illustrated gynecologic imaging*. Sec. ed. Springer 2012. S. 87–139.
 149. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1994;83:414–8.
 150. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87:725–36.
 151. Parker WH, Kaunitz AM, Pritts EA, Olive DL, Chalas E, Clarke-Pearson DL, u. a. U.S. Food and Drug Administration’s Guidance Regarding Morcellation of Leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2016;127:1.
 152. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, u. a. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:19887–92.
 153. Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: Does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:257–60.
 154. Peters WA 3rd, Howard DR, Andersen WA FD. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obs Gynecol*. 1994;Jun;83:1015–20.
 155. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obs*. 2009;104:177-178.
 156. Prütz F, Knopf H, Von Der Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013;56:716–22.
 157. Que Y, Qiu H, Li Y, Chen Y, Xiao W, Zhou Z, u. a. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is superior to neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for soft-tissue sarcoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15:648. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4592563&tool=pmcentre&rendertype=abstract>
 158. Rauh-Hain JA, Oduyebo T, Diver EJ, Guseh SH, George S, Muto MG, u. a. Uterine leiomyosarcoma: an updated series. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2013;23:1036–43. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714705>

159. Raut CP, Nucci MR, Wang Q, Manola J, Bertagnolli MM, Demetri GD, u. a. Predictive value of FIGO and AJCC staging systems in patients with uterine leiomyosarcoma. *Eur J Cancer*. 2009;45:2818–24.
160. Reich O, Regauer S, Urdl W, Lahousen M, Winter R. Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* [Internet]. 2000;82:1030–4. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2374426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
161. Reich O, Regauer S. Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: An immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2004;17:104–8.
162. Römer T, Ahrendt H-J, Rabe T. Medikamentöse Therapie von Myomen. *Frauenarzt*. 2013;54:374–80.
163. Römer T, Doubek K, Foth D, Hadji P, Neulen J, Prömpeler H-J, u. a. Symptomatischer Uterus myomatosus – Zielgerichtete medikamentöse Therapie. *Frauenarzt*. 2017;58:497–503.
164. Rothmund R, Kurth R, Lukasinski N, Huebner M, Hartkopf A, Wallwiener M, u. a. Clinical and pathological characteristics, pathological reevaluation and recurrence patterns of cellular leiomyomas: a retrospective study in 76 patients. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2013;171:358–361.
165. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, u. a. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology*. 2004;67:33–9.
166. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2007;139:755–64.
167. Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M, u. a. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastasis after liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:596–602.
168. Schädler J. Charakterisierung und adjuvante Therapien, Nachsorge, progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben von uterinen Adenosarkomen und Validierung für einen Sarkom-Score (Arbeitstitel). *Med Diss, Greifswald in Arbeit*.
169. Schindler AE. Ätiologie, Epidemiologie und Klinik der Myome des Uterus. *Frauenarzt*. 2004;45:40–3.
170. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal Dissemination Complicating Morcellation of Uterine Mesenchymal Neoplasms. *PLoS One*. 2012;7:1–8.
171. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM, Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol*. 2008;112:1102–8.
172. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaiya NH. Uterine sarcomas: Then and now. *Am J Roentgenol*. 2012;199:213–23.
173. Sikora-Szczeńniak DL. Uterine angioleiomyoma – a rare variant of uterine leiomyoma : review of literature and case reports. *Menopause Rev*. 2016;15:165–9.
174. Sobin L, Gospodarowicz M WC. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition. Wiley-Blackwell. 2009. 217-221 S.
175. Ständer C. Epidemiologie, Klinik, Primärtherapie und pathologisch-anatomische Befunde von uterinen Adenosarkomen (Arbeitstitel). *Med Diss, Greifswald in*

Arbeit.

176. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung [Internet]. 2016. 19 S. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401157014.pdf?__blob=publicationFile
177. Stemme S, Ghaderi M, Carlson JW. Diagnosis of endometrial stromal tumors: A clinicopathologic study of 25 biopsy specimens with identification of problematic areas. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:133–9.
178. Stewart E. ACOG practice bulletin No. 96: Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2008;112:387–400.
179. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:900–6.
180. Stone RL, Nick AM, McNeish I a., Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, u. a. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:610–8.
181. Stute P, Wolff MVON. Prämenopausale Blutungsstörungen. *Gynäkologie (Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe der Praxis)*. 2013;3:6–13.
182. Sun X, Mittal K. MIB-1 (Ki-67), estrogen receptor, progesterone receptor, and p53 expression in atypical cells in uterine symplastic leiomyomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:51–4.
183. Sung CO, Ahn G, Song SY, Choi Y-L, Bae D-S. Atypical leiomyomas of the uterus with long-term follow-up after myomectomy with immunohistochemical analysis for p16INK4A, p53, Ki-67, estrogen receptors, and progesterone receptors. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2009;28:529–34. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851199>
184. Szabó I, Szánthó A, Csabay L, Csapó Z, Szirmai K, Papp Z. Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23:29–34.
185. Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, Pichler M, Stotz M, Samonigg H, u. a. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;108(8):1677–83. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558897>
186. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Friesenbichler J, u. a. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer*. 2014;135:362–70.
187. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:998–1007.
188. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM, Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: Surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol*. 2012;127:27–31.
189. Taran FA, Weaver AL, Gostout BS, Stewart EA. Understanding cellular leiomyomas: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:710–7.

190. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, u. a. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014;23:1204–12. Verfügbar unter: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-14-0146>
191. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, u. a. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:1–11.
192. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, u. a. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*. 2009;45:1950–8.
193. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, Souhami RL, Parmar MK. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* [Internet]. 1995;72:469–75. Verfügbar unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2034002&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
194. Toledo G, Oliva E. Smooth muscle tumors of the uterus: A practical approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:595–605.
195. Toro JR, Travis LB, Hongyu JW, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006;119:2922–30.
196. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol (Madr)*. 2012;51:694–705.
197. Vilos GA, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B, Allen HH, Inculet R, Kirk ME. Leiomyosarcoma Diagnosed Six Years After Laparoscopic Electromyolysis. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2008;30:500–4.
198. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1321–4.
199. Walker CL, Stewart E a. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308:1589–92.
200. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004;104:393–406. Verfügbar unter: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200408000-00031>
201. Wallis L. FDA Warns Against Power Morcellation for Hysterectomy and Fibroids. *Am J Nurs*. 2014;114:16.
202. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Pötter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001;49:739–48. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172957>
203. Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe* 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2013. 249-250 S.
204. Wilcke S. Erhebung von Epidemiologie, Klinik, pathologisch anatomischen Befunde bei uterinen Leiomyosarkomen und zur Validierung eines diagnostisch-

- therapeutischen Fließschemas (Arbeitstitel). Med Diss, Greifswald in Arbeit.
205. Xiang, Jiangdong; Zhou, Lina; Li, Xing; Bao, Wei; Chen, Taizhong; Xi, Xiaowei; He, Yinyan; Wan X. Preoperative Monocyte-to- Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages , Metastasis , and Histological Grades in Patients with. *Transl Onkol.* 2016;10:33–9.
 206. Xiao Y, Chen W, Xie Z, Shao Z, Xie H, Qin G, u. a. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *BMC Cancer.* 2017;17:25.
 207. Xu T, Wu S, Yang R, Zhao L, Sui M, Cui M, u. a. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: A report of four cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2016;11:2865–8.
 208. Yao F, Zhao T, Zhong C, Zhu J, Zhao H. LDHA is necessary for the tumorigenicity of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumor Biol.* 2013;34:25–31.
 209. Yildirim Y, Inal MM, Sanci M, Yildirim YK, Mit T, Polat M, u. a. Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2005;15:1239–42. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343223>
 210. Yoon A, Park JY, Park JY, Lee YY, Kim TJ, Choi CH, u. a. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: A multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol.* 2014;132:70–5.
 211. Young RH, Scully RE. Sarcomas metastatic to the ovary: a report of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1990;9:231–52.
 212. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer : a simple secondary serum tumor marker. 2016;42:53–9.
 213. Zaloudek C, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal tumors of the uterus. Springer. 2011. 452-527 S.
 214. Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, Zhao CL, Wu YZ. Immunohistochemical markers in differential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Gynecol Oncol.* 2004;92:71–9.
 215. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* [Internet]. 2012;12:6. Verfügbar unter: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>
 216. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM, Soslow RA, Veras E, u. a. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer.* 2012;118:660–9.

10. Erklärung über Einzelanteile bei Gemeinschaftsarbeiten

1. Fragestellung: M. Köller / C. Riechmann
2. Einleitung:
- 2.1. Uterine Leiomyome, Leiomyomvarianten und STUMP: M. Köller
- 2.2. Uterine Sarkome: C. Riechmann
3. Material und Methoden: M. Köller / C. Riechmann
4. Methodenkritik: M. Köller / C. Riechmann
5. Ergebnisse:
- 5.1 Leiomyome: M. Köller
- 5.2. Leiomyomvarianten und STUMP: M. Köller / C. Riechmann
- 5.3. Uterine Sarkome: C. Riechmann
- 5.4. Labordiagnostik: M. Köller
- 5.5. Sonographie und Dopplersonographie: C. Riechmann
6. Einzelfalldarstellungen: C. Riechmann
7. Diskussion:
- 7.1. Leiomyome/zellreiche Leiomyome; Vergleich mit der Promotion Krichbaum und den Daten des DKSM: M. Köller
- 7.2. Leiomyomvarianten/STUMP und uterine Sarkome: C. Riechmann
- 7.3. Labordiagnostik: M. Köller
- 7.4. Sonographie und Dopplersosnographie: C. Riechmann
8. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen: M. Köller / C. Riechmann

Unterschrift: Unterschrift:

Die oben genannten Angaben werden bestätigt:

.....
Betreuer: Prof. Dr. G. Köhler

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erklären wir, dass wir die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt haben.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Wir erklären, dass wir bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet haben und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Frankfurt, den

Unterschrift:..... Unterschrift:.....

12./13 Lebensläufe:

Aus Datenschutzgründen werden in der elektronischen Version keine Lebensläufe veröffentlicht.

14. Danksagung:

An erster Stelle danken wir von Herzen unserem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Köhler für die besonders gute Betreuung bei dieser Arbeit, für die Präsenz, die zahlreichen Ideen und die konstruktiven und hilfreichen Gespräche. Sie haben uns mit ihrer Leidenschaft für das Forschen und wissenschaftliche Arbeiten angesteckt!

Wir danken Herrn Dr. Hessler und Katarina Dennis, die den Kontakt zu Prof. Dr. Köhler hergestellt haben.

Unser ganz besonderer Dank gilt auch unseren Kolleginnen und Kollegen der gynäkologischen Abteilung insbesondere Maria Heil-Rassow, Sarah Warschauer, Anna Kubiak, Eliane Wagner, Helena Bralo, Marion Weber-Kupferschmitt, Carolin Hein, sowie Arist Dietrich und Stefan Kuhfus für ihren Einsatz bei der Aufnahme der Patientinnen.

Ein großer Dank auch an Schwester Tabea und Renate für das Durchführen der zahlreichen Blutabnahmen und die nicht immer leichte Koordination in der gynäkologischen Aufnahme.

Außerdem danken wir unserer Familie und unseren Freunden für die Geduld und die aufmunternden Worte, insbesondere Borut Hadžialić und Gregor Seitz für ihren kompetenten und geduldigen Einsatz bei technischen Problemen.